

Introducción a la Química Orgánica

Juan Carlos Autino
Gustavo Romanelli
Diego Manuel Ruiz



FACULTAD DE
CIENCIAS AGRARIAS Y FORESTALES



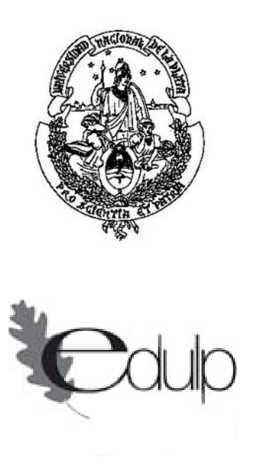


INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA ORGÁNICA

Juan Carlo Autino

Gustavo Romanelli

Diego Manuel Ruiz



2013

Autino , Juan Carlos

Introducción a la química orgánica / Juan Carlos Autino ; Gustavo Romanelli ; Diego Manuel Ruiz. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2013.

E-Book: ISBN 978-950-34-0998-5

1. Química Orgánica. 2. Enseñanza Universitaria. I. Romanelli, Gustavo II. Ruiz, Diego Manuel III. Título

CDD 540.711

Fecha de catalogación: 20/08/2013

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP





Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata

47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina
+54 221 427 3992 / 427 4898
editorial@editorial.unlp.edu.ar
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2013
ISBN 978-950-34-0998-5
© 2013 - Edulp

A nuestras familias, que aceptaron que dedicáramos innumerables horas para generar esta obra.

A las generaciones presente y futuras de estudiantes, en la esperanza de que sean parte de la solución para un mundo cada vez más necesitado de recursos alimenticios y renovables en general.

"Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo, involúcrame y lo aprendo".

Benjamin Franklin (1706-1790)

AGRADECIMIENTO

A la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la Universidad Nacional de La Plata por su interés en este proyecto.

A todos los estudiantes con quienes hemos compartido cursos, por el interés en el aprendizaje que han puesto de manifiesto con sus innumerables consultas y preguntas, que contribuyeron a generar la didáctica de este texto.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN

Los conceptos de la Química Orgánica como una disciplina para predecir el comportamiento de moléculas orgánicas y relacionadas, han atraído la atención de la humanidad desde tiempos inmemorables. La Química Orgánica está estrechamente relacionada con muchos campos importantes como Bioquímica, Farmacia, Agroquímica, Terapéutica tanto animal como vegetal, Química de los alimentos y Bromatología; Catálisis (Química y Enzimática), Productos Naturales, Cinética Química, Desarrollo de nuevos Materiales, y más recientemente con la Química Verde. En particular, la Química Orgánica con métodos innovadores ha jugado un rol fundamental en el desarrollo de numerosos procesos químicos de interés tanto a gran escala para la obtención de productos que se requieren en grandes cantidades como aquellos que tienen lugar a escala pequeña. También ha sido una herramienta muy útil para la generación de nuevos procesos basados en tecnologías limpias, a través de sistemas que eviten la formación de productos laterales o indeseados, o que utilicen energías alternativas renovables.

El desarrollo de la ciencia a nivel mundial va generando cada día nuevos desafíos, los que deben ser enfrentados por equipos multidisciplinarios, siendo la Química Orgánica moderna uno de los mejores ejemplos de esto. La integración de estos equipos requiere del conocimiento de un lenguaje científico común que debe ser compartido por los diversos profesionales involucrados, para que posteriormente cada uno pueda efectuar los mayores aportes desde sus respectivos saberes.

En el presente texto se presentan de manera clara, concisa y detallada, los conceptos básicos de la Química Orgánica, las principales funciones orgánicas, su química y propiedades y se efectúa un adecuado estudio de mecanismos de

reacción. Finalmente, se propone el estudio de los principales metabolitos primarios y se incluye un conjunto de aplicaciones en el área de Química Orgánica, producto de la experiencia de los autores. La obra contiene ejemplificación e información de interés en gran medida agronómico, que podrá ser un importante elemento para la motivación de los estudiantes a quienes está dirigida.

El presente libro de cátedra representa un aporte como instrumento de apoyo a estudiantes y profesionales interesados en el área de Química Orgánica, fruto de la experiencia docente e investigativa de los autores en la disciplina.

Jairo Antonio Cubillos Lobo

Dr. en Ciencias Naturales

Profesor Asociado

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

Tunja-Colombia, junio de 2013.

PRÓLOGO

Esta obra ha sido concebida atendiendo a las características del Curso de Química Orgánica que ofrecemos en la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la Universidad Nacional de La Plata a nuestros alumnos del primer año de las Carreras de Ingeniería Agronómica e Ingeniería Forestal, así como del segundo año de la Licenciatura en Biología. En la misma incorporamos elementos didácticos que hemos introducido y mejorado gradualmente durante varios años, logrando un cierto grado de originalidad de la presentación.

La mayoría de los textos existentes de Química Orgánica contempla las necesidades de cursos para estudiantes de Ciencias Químicas, o disciplinas fuertemente relacionadas. Así, por sobreabundancia como por no pertinencia de gran parte de los tópicos, este tipo de obras no resulta adecuado para su uso como texto de cabecera en los cursos citados.

El conocimiento de las propiedades de los compuestos de interés biológico es de la mayor importancia en la formación de los alumnos; los conocimientos aportados son básicos para asignaturas posteriores como Bioquímica y Fitoquímica, Fisiología Vegetal, etc.

Además de abordar el estudio de los lípidos, hidratos de carbono, y proteínas, la obra presenta los principales metabolitos secundarios de origen vegetal, y además los compuestos heterocíclicos.

Obviamente, el estudio de dichos temas –que dan pertinencia a Química Orgánica en las mencionadas carreras– requiere la presentación previa de conceptos básicos. La obra está organizada en tres módulos:

1) *El átomo de carbono, los enlaces covalentes y las moléculas covalentes*: Desarrolla los principios de la estructura molecular, y la relación entre la estructura y las propiedades de los compuestos.

2) *Hidrocarburos y compuestos con una función química*: Involucra el estudio de los compuestos más sencillos, los monofuncionales. Incluye la presentación de los compuestos heterocíclicos sencillos. Se aplicará al estudio del tercer módulo.
3) *Biomoléculas,* que incluye metabolitos primarios como lípidos, hidratos de carbono, y proteínas; y los principales metabolitos secundarios vegetales, como terpenos, alcaloides, flavonoides y relacionados, taninos, y los ácidos nucleicos.
Atendiendo a la formación de los alumnos a nivel de grado, se enfatiza principalmente en dos aspectos: Primero, en brindar inicialmente a los estudiantes la totalidad de criterios e información necesarios para el abordaje estructural; en contraste con los textos comunes, que proporcionan la información en el curso de la obra, dificultando a los estudiantes la visión de conjunto del tema.
Se insiste también en desarrollar y justificar las *propiedades* de los compuestos, y no los métodos de preparación, entendiendo que los alumnos a quienes la obra está dedicada, difícilmente realicen síntesis orgánica; y además, que muchas de las reacciones implicadas en preparaciones son esencialmente las mismas que las típicas de cada clase de compuestos, por lo que se reformula el encuadre sin perder contenido.

Mediante esta obra, procuramos ofrecer a los estudiantes de Ingeniería Agronómica, Ingeniería Forestal y Licenciatura en Biología, un libro de texto de Química Orgánica adecuado a sus necesidades. Ello implica propender al logro de varios objetivos, en primer lugar favorecer los procesos de apropiación por parte de los estudiantes, de los criterios e información necesarios para abordar inicialmente el estudio de la estructura de las moléculas orgánicas, a fin de aplicarlos luego a un estudio racional de la asignatura. Además para alcanzar la racionalidad aludida, en la obra enfatizamos en los principios que gobiernan las relaciones entre la estructura molecular y las propiedades de los compuestos. Para alcanzar estos objetivos, brindamos inicialmente a los estudiantes la totalidad de la información y criterios que necesitarán para

interpretar la estructura molecular. Nos proponemos además asistir a los alumnos en el manejo de las estructuras orgánicas, para facilitarles reconocer las relaciones entre las propiedades de las principales familias de compuestos orgánicos sencillos, con las de los compuestos de interés biológico, en los que aquellos están presentes como subestructuras.

Paralelamente, procuramos apoyar el desarrollo de la habilidad de los alumnos para interpretar las reacciones orgánicas, a fin de allanar, en instancias de estudio posteriores, su comprensión de las que tienen lugar en sistemas biológicos. A este fin incluimos en el desarrollo los mecanismos de las principales reacciones, para que los alumnos realicen su análisis.

En cuanto al desarrollo de aprendizajes significativos, pretendemos guiar a los alumnos en la adquisición de la capacidad y habilidad para resolver situaciones problemáticas mediante la aplicación de los conocimientos teóricos logrados. Y por último, aunque no se trate de un objetivo menor, intentamos promover la percepción por los alumnos, del concepto del vegetal como perfecto laboratorio de síntesis sustentable de compuestos orgánicos bioactivos.

A nuestros estudiantes

Tenemos el gran placer de ofrecerles este material que hemos realizado con la finalidad de simplificarles, en la medida posible, el acceso a los contenidos del Curso de Química Orgánica de la FCAyF; que tiene un carácter fundamentalmente general, pero con una definida impronta tendiente a introducir, y sentar sus bases, a un posterior estudio de los procesos bioquímicos que ocurren en los seres vivos, particularmente en los vegetales.

Desde el inicio mismo de la obra, nos hemos esforzado en presentar, ante todo, los principios generales que constituyen ese modelo para la interpretación de la Naturaleza, que es la Teoría del Enlace de Valencia. Si bien tiene varias décadas, y en ocasiones resulta muy general, en contrapartida es amigable para su empleo al no requerir, como es el caso de la Teoría del Orbital

Molecular, de la realización de complejos cálculos para predecir diversas propiedades de los compuestos.

Así, presentamos inicialmente los elementos que se requieren para la comprensión de la estructura molecular y, como consecuencia, también de las propiedades físicas y químicas de los diferentes compuestos. Es además para destacar que, *al entender los criterios y la forma en que éstos se aplican, al mismo tiempo ustedes serán capaces de predecir las propiedades de los compuestos*.

Enseguida, presentamos los tipos de reactivos más usuales, las reacciones más comunes, los principales conceptos sobre la reactividad y la Isomería, para que, conjuntamente con los conocimientos de Estructura Molecular puedan aplicarlos, en una segunda parte de la materia, al estudio de la Estructura y propiedades de las principales clases de compuestos orgánicos sencillos. Entre éstos contamos las diferentes clases de hidrocarburos y compuestos heterocíclicos simples, los compuestos halogenados, alcoholes y fenoles, y compuestos nitrogenados como las aminas. Y además, los que contienen un grupo carbonilo: aldehídos, cetonas y ácidos y sus derivados.

Finalmente, al sumar este último insumo de conocimientos, podrán usar el total de una manera integrada, al abordar el estudio de los Compuestos orgánicos de interés biológico: Lípidos, proteínas, hidratos de carbono y diversos compuestos heterocíclicos, como los alcaloides, los flavonoides y taninos, los ácidos nucleicos, etc.

Asegúrense de entender cada tópico antes de proseguir. En caso que alguna duda desafíe sus esfuerzos, recurran a las sesiones que la Cátedra instrumenta para la resolución de consultas, según sea el tema que haya generado la duda (si es de conceptos teóricos, o de aplicación en los Trabajos Prácticos).

Utilicen todo el papel que sea necesario para reproducir, luego de su estudio, todas las formulaciones, mecanismos de reacción, etc. Tengan en cuenta que cuando se pone por escrito (se re-crea) lo que fue estudiado, es cuando se

establecen las relaciones con otros temas previos, y asimismo, cuando surgen las dudas o cuestiones aun no resueltas.

Realicen las ejercitaciones que proponemos, en el momento en que las encuentren.

Tengan en cuenta que a veces pueden existir varias soluciones posibles para un mismo enunciado o consigna. Por lo tanto, indaguen por otras posibles soluciones.

Realicen el estudio de este material conjuntamente con el contenido de las clases y los Trabajos Prácticos, complementándolos con otro libro de texto, a fin de llevar a cabo desde el primer momento la mejor integración de contenidos posible.

Relacionen los contenidos. Como seguramente notarán en su momento, muchos de los temas reaparecerán en un contexto diferente. Lo cual no debe considerarse como una complicación, sino como parte de una integración que pretende desarrollar cierto grado de correlación y organización de los contenidos durante el aprendizaje de ustedes; esto finalmente simplifica y mejora el aprendizaje durante el desarrollo del Curso.

Y si algún tópico es de particular interés, apúntenlo para que cuando dispongan de tiempo puedan indagar y profundizarlo.

Consideren el material como fundamento para la formación profesional como Ingenieros Agrónomos, Ingenieros Forestales o Licenciados en Biología, pues hará algunos aportes hacia la conformación de algunas capacidades profesionales que les acompañarán durante su vida profesional.

¡Es nuestro mayor deseo que este libro les sea útil e interesante!

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN: LA QUÍMICA ORGÁNICA Y LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

Química orgánica, desde sus inicios

Los inicios de la rama de la Química que hoy conocemos como Química Orgánica se pueden ubicar en la demostración de Lavoisier (1784), de que los productos derivados de animales y vegetales están compuestos por carbono, hidrógeno y cantidades menores de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo. Dos décadas después (1807) Berzelius clasificó los compuestos en "orgánicos" (los que se forman en seres vivos) e "inorgánicos" (que están en los minerales).
Pero el suceso *realmente significativo* fue el experimento de Wöhler (1828) quien obtuvo urea, compuesto presente en la orina de muchas especies animales, a partir de la sal inorgánica cianato de amonio. Este descubrimiento debilitó y finalmente destruyó la creencia arraigada por entonces, de que para formar compuestos orgánicos era necesaria la fuerza vital del organismo vivo.



Friedrich Wöhler estudiando la síntesis de la urea

Años más tarde, Justus von Liebig (1840) descubrió que las plantas crecen al alimentarse aprovechando el dióxido de carbono del aire y el nitrógeno y los minerales del suelo; y que en el suelo los microbios transforman el nitrógeno en

compuestos nitrogenados. Inventó el fertilizante nitrogenado. Años después, Liebig creó el concepto de cadena carbonada.

Por 1845, Hoffmann realizó sus primeras investigaciones sobre el alquitrán de hulla y las bases (aminas y compuestos relacionados). Demostró la estructura de la anilina.

Once años después (1856), mientras Hoffmann pretendía sintetizar la *quinina*, compuesto útil contra la malaria (aun hoy el alcaloide quinina es un importante antimalárico), un alumno suyo de 18 años, William Perkin, intentó obtenerla oxidando anilina. Pero en vez de la quinina, obtuvo un colorante morado. Patentó el descubrimiento y montó una fábrica (antes de Perkin, el colorante púrpura era muy caro, se había extraído de las cochinillas, pequeños crustáceos originarios de América, que eran conocidos y utilizados por los aztecas, y por la cultura Paracas de la costa del Perú hace 2000 años; y fueron introducidas en Europa por los conquistadores. Los fenicios habían obtenido el púrpura de Tiro a partir de un caracol de mar). Perkin se dedicó de lleno a su colorante, y tres años después era millonario.

Por esa época, August Kekulé (mayo de 1858) y Archibald Couper (junio de 1858) en forma totalmente independiente propusieron una nueva teoría estructural, y la tetravalencia del carbono. Couper usó por primera vez fórmulas moleculares en las que los enlaces entre átomos se representaban como líneas.

Kekulé publicó en 1865 un artículo sugiriendo la estructura del benceno como una molécula cíclica, con tres enlaces dobles alternados con enlaces simples.

Otro químico alemán, Adolf von Baeyer, hacia 1870 había descubierto el fenol, los colorantes *fenolftaleína* y *fluoresceína*, y varias resinas que se usaron en la industria. Diez años después preparó el colorante índigo y estableció su estructura. También en 1870, Vladimir V. Markovnikov enunció su *Regla*, luego de analizar los resultados de *reacciones de adición* a alquenos.

Por esa época, en 1874 Van't Hoff y Le Bel enunciaron la teoría del carbono tetraédrico y los carbonos asimétricos, la cual utilizó Emil Fischer, así como el compuesto *fenilhidracina,* descubierto por él mismo (1875), en su colosal investigación sobre los hidratos de carbono (1884-1894).

Siglo XX

La Química Orgánica tuvo durante el siglo XX un desarrollo casi explosivo, potenciado por ambas conflagraciones mundiales, particularmente por la segunda, tanto en la realización de investigaciones como a nivel de la industria.
Previamente a aquéllas, Emil Fischer realizó importantes investigaciones acerca de las proteínas (1899-1908), en el curso de las cuales descubrió dos aminoácidos con estructura molecular cíclica (la *prolina* y la *hidroxiprolina*), y estableció la naturaleza del *enlace peptídico* entre los aminoácidos de las proteínas; asimismo en 1901 comunicó la preparación del *péptido glicilglicina.*
En el año 1925 R.S. Mulliken introdujo el concepto de *orbital* como una región por la cual circulan los electrones en una molécula. Poco después, Linus Pauling introdujo el concepto y las formulaciones de la *resonancia* en las moléculas (1928), y Ernst Hückel en 1931 comunicó sus investigaciones sobre las moléculas de compuestos aromáticos, y sobre la *aromaticidad*.

Entre 1912 y 1913, Friedrich Bergius consiguió importantes resultados en la obtención de combustibles líquidos en el laboratorio mediante la hidrogenación del carbón y de aceites pesados. Desde 1914 a 1921 se dedicó a obtener combustibles líquidos a partir de carbón, en plantas de regular tamaño cerca de Berlín. En 1927 comenzó a producir combustibles líquidos sintéticos a gran escala. Para el final de la SGM, el 90% de los combustibles utilizados por Alemania eran de origen sintético. Luego de la derrota alemana, pasó por varios países y en 1947 llegó a Argentina. Participó en la elaboración del primer Plan Quinquenal, proponiendo la hidrogenación de carbón para el abastecimiento energético del país. Falleció en Buenos Aires (1949).
Linus Pauling (1930), propuso la *Teoría del Enlace de Valencia*; en 1931, la hipótesis de la *hibridación de los orbitales*, en 1932 propuso la *electronegatividad*, complementando su Teoría del Enlace de Valencia. Recibió el Premio Nobel de Química en 1954 por su descripción de los *enlaces químicos.* Además de numerosas otras contribuciones, estableció la estructura de *hélice alfa* de las proteínas.

El estudio de síntesis de compuestos orgánicos naturales tuvo también un fuerte desarrollo en la primera mitad del siglo, podríamos citar como ejemplos los trabajos de L. Ruzicka quien obtuvo (1935) las hormonas *testosterona* y *androsterona* a partir de colesterol; y de Robert Robinson, quien realizó la síntesis de los colorantes rojo, azul y violeta de las flores (*antocianinas*), así como de varios *alcaloides* (1947), entre otros.
En la segunda mitad del siglo XX el desarrollo de la Química Orgánica fue asombroso. Algunos compuestos tuvieron un gran impacto inicial en las condiciones de vida, tal fue el caso del DDT, que si bien se usó en 1944-45 para proteger tropas aliadas contra la malaria y el tifus durante la llamada Guerra del Pacífico, y posteriormente con fines civiles para controlar brotes de malaria, progresivamente produjo resistencia en numerosas especies de insectos. Por ejemplo, hacia 1972 se comprobó la resistencia desarrollada en 19 especies de mosquitos; por lo cual, incluidos además el riesgo de desarrollar cáncer en humanos, su extremadamente lenta biodegradabilidad, causante de la acumulación en las cadenas tróficas, y el alegato del *best seller* de Rachel Carson “Primavera silenciosa” (1962), su uso fue prohibido ya en 1972 por la EPA (Agencia de Protección Ambiental de EE.UU.).
Asimismo, otros plaguicidas similares a compuestos naturales fueron obtenidos por síntesis por ejemplo, el piretroide *aletrina*, preparado por M.S. Schechter en 1949, y que fue el primero de una serie de insecticidas piretroides algunos de los cuales están hoy en uso, por ejemplo la *deltametrina* y la *cipermetrina*.
Paralelamente, la investigación sobre reacciones rindió mayores frutos, se pueden mencionar los trabajos de P. Edman sobre degradación de proteínas (1950), que aplicó al análisis secuencial de proteínas; los trabajos de F. Sanger que le permitieron conocer la estructura de la insulina (1955) y la secuenciación del ADN (1975), cuya estructura secundaria de doble hélice había sido establecida por J.D. Watson y F.H.C. Crick en 1953.
Uno de los grandes Maestros de la síntesis orgánica, el Prof. R.B. Woodward, quien sostenía que la síntesis era “un noble arte”, realizó las síntesis totales (a partir de moléculas pequeñas) de compuestos como el antimalárico *quinina*

(1944), que como vimos le había sido esquiva a Hoffmann allá por 1856; el colesterol y la hormona *cortisona* en 1951, y la *vitamina B12*, en 1971.

En cuanto a desarrollos para reacciones de utilidad industrial, se puede mencionar el del *catalizador de Ziegler-Natta* (1953), un ácido de Lewis que, aplicado a la *polimerización de alquenos*, permite realizarla a presión atmosférica en vez de a 1000 atmósferas de presión, como era necesario previamente al descubrimiento de Karl Ziegler y Giulio Natta.

Particularmente en la década de 1970 el desarrollo de la síntesis orgánica fue exponencial, pero sin que se considerara de manera alguna la importancia de la contaminación producida por la industria química. Por este tiempo, el otro gran Maestro de la síntesis orgánica, el Prof. E.J. Corey, quien sostenía que la síntesis era "una ciencia madura, predecible", desarrolló un sistema sencillo para realizar el *diseño* de la síntesis de un compuesto orgánico, a partir de la aplicación de pocas reglas, subdividiendo idealmente la estructura de la molécula deseada, y generando las estructuras de los posibles precursores. Ésto permitió racionalizar las síntesis, al punto que el mismo Corey generó varias versiones de un programa de computación para el *diseño de síntesis* de moléculas orgánicas (1969-1974). Corey realizó con su equipo, las síntesis totales de numerosos compuestos, como el *ácido giberélico*, numerosos *sesquiterpenos*, y varias *prostaglandinas*.

La mayor parte de los principios activos de los medicamentos actualmente en uso se generaron durante la década de 1970 o en los años siguientes. Aunque algunos fármacos se conocen desde hace mucho tiempo, por ejemplo la aspirina (C.F. Gerhardt, 1853); sus propiedades terapéuticas como febrífugo, analgésico y antiinflamatorio se describieron recién en 1899. Previamente (desde Hipócrates, s. V a.C.) se utilizaba el extracto de cortezas de sauce blanco, *Salix alba*, a cuyo contenido de *salicina* debe sus propiedades.

Hacia los 1990 se estableció progresivamente la conciencia de la contaminación del planeta, y desde entonces se desarrolla la Química Verde, o Química Sustentable. Aplicando sus postulados, actualmente se realizan las síntesis de gran cantidad de compuestos orgánicos útiles, mediante reacciones limpias (sin generación de contaminantes) que utilizan catalizadores o energía

eléctrica, y con el requerimiento de energía más bajo posible. Las industrias químicas y las relacionadas, adoptan lentamente los nuevos procedimientos.

Química orgánica

La Química Orgánica se ha definido como “la Química de los compuestos del carbono”. Esta definición resulta adecuada, ya que los átomos de carbono presentan la curiosa capacidad de enlazarse entre sí, dando lugar a la formación de cadenas que pueden ser de variado tamaño: de cortas a muy largas, ya sean lineales o cíclicas, ramificadas o no. Pueden contener cientos de átomos de C.

Un *compuesto*, o *sustancia*, es una clase definida de materia (con todas sus moléculas iguales).

Las moléculas orgánicas son conjuntos de átomos ordenados y unidos entre sí mediante uniones predominantemente covalentes. Presentan un “esqueleto” de átomos de C enlazados entre sí que forman lo que se llama “cadena carbonada”.

Numerosos compuestos orgánicos, o mezclas de ellos, tienen importancia en nuestra vida cotidiana, son ejemplos el azúcar y otros edulcorantes, la cafeína que contienen el mate, café, té, y bebidas cola; o el alcohol que se usa como desinfectante; los pesticidas, como los destinados a controlar los mosquitos, u otros insecticidas, los fungicidas, etc.; los antibióticos, y todos los principios activos de los medicamentos; las proteínas de la leche, huevos y carnes; el aceite, la manteca, el almidón.

Además podemos contabilizar los materiales “plásticos” poliméricos y otros de uso tecnológico, como por ejemplo el *polipropileno* de la cubierta transparente y crujiente de los paquetes de galletitas, y de las telas de *polar*; el poliéster de ácido láctico (*ácido poliláctico*) con que están parcialmente hechas las bolsas degradables que entregan los comercios; los colorantes que alegran nuestras prendas de vestir, etc.

La mayor parte de las moléculas orgánicas tienen *grupos funcionales* (también llamados *funciones químicas*) unidos a átomos de C. Una *función* o *grupo funcional* es *un átomo o grupo de átomos, cuya presencia confiere propiedades características al compuesto en que está presente.*

En la Tabla 1 se incluyen las principales funciones, será necesario conocerlas y

Función	Representación	Estructura de un ejemplo	Nombre
Alcohol (primario)	R–CH_2–**OH**	CH_3–CH_2–CH_2–OH	1-propanol
Amina (primaria)	R–CH_2–**NH_2**	CH_3–CH_2–NH_2	etilamina
Eter	R–**O**–R'	CH_3–CH_2–O–CH_2–CH_3	etoxietano (dietil éter)
Haluro de alquilo	R–CH_2–**X**	CH_3–CH_2–CH_2–Br	1-bromopropano
Aldehido	R–**C(O)H**	H_3C–C(=O)–H	etanal (acetaldehido)
Cetona	R–**C(O)**–R'	H_3C–C(=O)–CH_2-CH_3	butanona (metil etil cetona)
Nitrilo	R–**CN**	CH_3–C≡N	etanonitrilo (acetonitrilo)
Acido carboxilico	R–**C(O)OH**	H_2C-H_3C–C(=O)–OH	ácido propanoico (ácido propiónico)
Ester	R–**C(O)O**R'	H_3C–C(=O)–O-CH_2-CH_2-CH_3	etanoato de 1-propilo
Amida	R–**C(O)NH$_2$**	H_3C-H_2C–C(=O)–NH_2	propanamida
Anhídrido	R-**C(O)-O-C(O)**-R'	H_3C–C(=O)–O–C(=O)–CH_3	anhídrido etanoico (anhídrido acético)
Haluro de acilo	R–**C(O)X**	H_3C–C(=O)–Cl	cloruro de etanoílo (cloruro de acetilo)

Tabla 1. Principales funciones químicas presentes en los compuestos orgánicos

familiarizarse con ellas. Representaremos mediante la letra R una porción de la estructura de un compuesto orgánico, que en general no contiene otras funciones. En la Tabla 1 pueden verse representaciones con un símbolo entre paréntesis, como en R–C(O)OH . Significa que tanto el O encerrado, como el OH, están unidos al mismo átomo de C. Más adelante prescindiremos de estos paréntesis.

¿Cómo representamos las moléculas orgánicas?

La mayor parte de las moléculas de los compuestos orgánicos son tridimensionales. Por lo tanto, el aspecto "espacial" resulta de fundamental importancia para 1) entender las estructuras de las moléculas, y 2) representarlas. El hecho de que debamos realizar su representación en un plano (papel, pizarrón, etc.) requiere establecer ciertas convenciones.
Hay varias maneras de representar moléculas orgánicas (y también inorgánicas…).

Podríamos comenzar considerando lo que llamamos *fórmula condensada*: en realidad, nos da poca información. Por ejemplo, C_2H_6O .
La *fórmula semidesarrollada* muestra la distribución de algunos grupos, por ejemplo los funcionales, en la molécula: C_2H_5OH
La *fórmula desarrollada* muestra cómo están distribuidos los átomos en la molécula: $H_3C\text{-}CH_2\text{-}OH$
Las *fórmulas de Lewis* o *estructuras de Lewis*, son estructuras desarrolladas que ubican todos los átomos de una molécula, en el plano. Muestran todos los átomos, y todos los electrones (los que no son compartidos, y los que forman los enlaces). Para representar los enlaces, se usan líneas que equivalen al par de electrones:

```
      H    H
      |    |    ..
H —— C —— C —— O —— H
      |    |    ..
      H    H
```

En los casos anteriores nada se nos muestra sobre la distribución de los átomos en el espacio. Es frecuente que se necesite representar una estructura molecular “en 3D” para expresar por ejemplo la cercanía, o la lejanía, de dos partes de la estructura, o simplemente para expresar la forma de la molécula que se considera. Para este fin, veremos los cuatro tipos de representación espacial más usados. En todos ellos, por lo general los átomos de C quedan implícitos en los puntos en que se encuentran dos o más enlaces.

Representación en perspectiva

Para representar una estructura molecular en perspectiva, se emplean tres tipos de líneas: *continuas* para simbolizar *enlaces situados en el mismo plano en que se dibuja* (por ejemplo en el plano del papel); líneas *de trazos*, que significan *enlaces que se dirigen hacia atrás* del papel, alejándose del observador; y *cuñas*, que representan *enlaces que se dirigen hacia el observador*, y que a medida que se acercan son más gruesas.

Representación en caballete

En estas fórmulas todas las líneas son continuas, pero el enlace de interés (la parte de la molécula que nos interesa estudiar “en tres dimensiones”) se ubica en diagonal, entendiéndose que el átomo de abajo (enlazado por la diagonal)

está más cerca de nosotros; obviamente el de arriba está más alejado.

Representación de Newman

Este formalismo tiene en cuenta la representación en perspectiva de sólo un enlace de la molécula que se considera. Ese enlace une dos átomos –que generalmente son de carbono– de los cuales el de atrás, se representa como un círculo; y el de adelante, como un punto en el centro del círculo. En este caso, el enlace de interés no se ve; la molécula se representa de la manera en que la verías desde un extremo, de modo que el C de adelante justo tape al de atrás. De cada uno de los átomos representados, salen radialmente los otros enlaces que forma cada uno de esos dos átomos:

Otras representaciones importantes:

Representación de Fischer

También llamada *fórmula de proyección*, o *proyección en el plano*; se explicará y utilizará, inicialmente en el capítulo de Isomería, al ocuparnos de la *estereoisomería*. Haremos una aplicación extensiva cuando estudiemos los compuestos naturales de interés biológico.

Representación de Haworth

La usaremos cuando estudiemos la estructura de los hidratos de carbono. Usaremos estas representaciones durante todo el curso. Veremos algunas más en su momento, como por ejemplo las *estructuras conformacionales*.

CAPÍTULO 2

EL ÁTOMO DE CARBONO, LOS ENLACES COVALENTES Y LAS MOLÉCULAS COVALENTES

Hibridación de orbitales y formación de enlaces covalentes

Hemos dicho antes que los átomos de carbono presentan la capacidad de enlazarse entre sí. Entre los demás elementos de la Tabla Periódica, el azufre presenta una capacidad similar (originando los polisulfuros), aunque el número de átomos de S que se encadenan es limitado. La gran capacidad para formar cadenas que tiene el C, es sin lugar a dudas una de las claves de la existencia de vida, tal cual la conocemos; y tiene su origen justamente en la *configuración electrónica* del átomo de carbono.

De acuerdo a las reglas de llenado de los orbitales atómicos con electrones, desde los de menor hacia los de mayor energía, tenemos para el átomo de C:

$$C:\ 1s^2\ 2s^2\ 2p^2$$

Los suborbitales **p** son tres, tienen igual energía pero diferente orientación espacial: son mutuamente perpendiculares. Teniendo esto en cuenta, la configuración electrónica del átomo de C queda:

$$C:\ 1s^2\ 2s^2\ \mathbf{2p_x^1\ 2p_y^1\ 2p_z^0}$$

Ahora, si la configuración de los átomos de C en las moléculas orgánicas fuera efectivamente ésta, los átomos de C solamente podrían formar *dos* enlaces covalentes (hay sólo dos electrones desapareados). Sin embargo, se conocen muchos más compuestos en que los átomos de C se presentan unidos a tres o

a cuatro átomos, que los que tienen C bivalente. Podemos citar como ejemplos sencillos: H_2CO (metanal, el gas que cuando es disuelto en agua genera el *formol***,** un antiséptico); CH_4 (metano, que constituye el 85% del gas natural que habitualmente usamos); H_3C-CH_2-OH (etanol, el alcohol comúnmente usado como desinfectante).

La hipótesis es que cuando el átomo de C forma enlaces, *combina* orbitales de energía similar, dando lugar a nuevos orbitales. Esa *combinación* se denomina ***hibridación de orbitales***.

Una de las reglas que rige la hibridación es que *se forman tantos orbitales híbridos como orbitales se combinaron*; y los híbridos resultantes tienen *todos igual energía*. Se dice que son *equivalentes*.
La otra regla, que rige el llenado de los orbitales híbridos, es que *los electrones se distribuyen de manera que haya el mayor número posible de electrones desapareados*.

Los orbitales, en rigor, no representan "lugares" o "zonas" por donde los electrones circulan, sino que son funciones matemáticas que definen la energía del electrón. En general, se puede conocer la energía del electrón, pero no su ubicación (es el *Principio de Incertidumbre formulado por Heisenberg*). Así, hay una determinada probabilidad de encontrar al electrón en algún lugar del átomo. Lo que graficamos como "orbital" es la región en la cual podríamos encontrar al electrón, con una probabilidad de 0,95.

Hay tres hibridaciones posibles:

Hibridación sp^3

Se combinan los orbitales 2s, $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$ con lo cual se obtienen 4 orbitales híbridos constituidos por 1 parte de orbital s y 3 partes de orbitales p (por ese motivo los llamamos **sp^3**).

Ubiquemos cada orbital atómico en un eje de energías crecientes (Figura 1). Luego, mezclemos todos los orbitales del segundo nivel, con lo que obtendremos los cuatro híbridos sp^3, que recibirán un electrón cada uno.

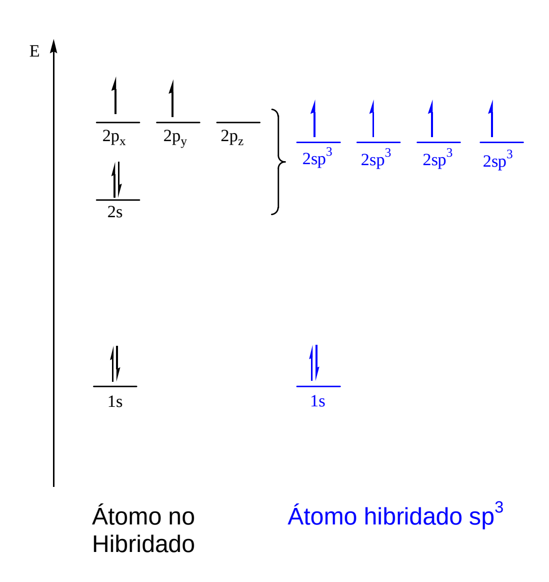
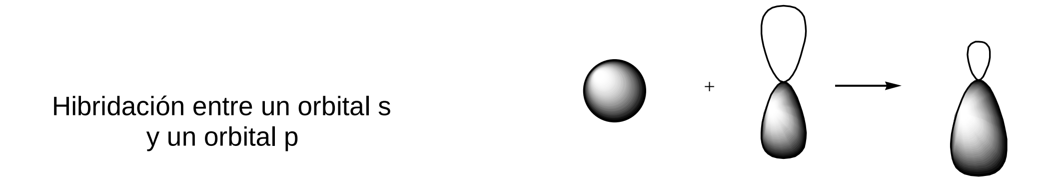


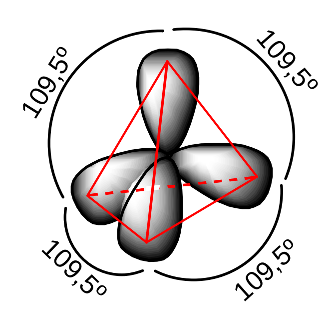
Figura 1. Formación de orbitales híbridos sp^3

Los electrones se comportan como si giraran alrededor de su eje, como pequeños planetas. Generan así un pequeño campo magnético. Si los campos de dos electrones son opuestos, entonces se pueden aparear, como si fueran dos imanes. Representaremos los electrones y estos campos magnéticos, mediante medias flechas verticales.

A cada orbital **s**, o a cada parte de orbital **p** (llamada "lóbulo") se asigna un signo + o – correspondiente a la función matemática que lo define. Cuando se hibridan los orbitales, las zonas de igual signo se suman y si los signos son diferentes se restan, lo que confiere a los orbitales híbridos una peculiar "forma", con un lóbulo grande y uno pequeño. A fin de no complicar nuestros esquemas, consideraremos habitualmente sólo los grandes, sin olvidar que los otros también están. Veamos un ejemplo sencillo:



Los cuatro orbitales sp^3 son equivalentes, por eso se disponen igualmente separados, partiendo del núcleo del C, hacia cada uno de los vértices de un tetraedro regular, en cuyo centro está el núcleo:



Cuatro orbitales sp^3

Hibridación sp^2

Se combinan tres orbitales: 2s, $2p_x$ y $2p_y$, con lo cual se obtienen 3 orbitales híbridos constituidos por 1 parte de orbital s y 2 partes de orbitales p (por eso los llamamos **sp^2**); y nos queda el orbital $2p_z$ sin combinar (ver la Figura 2).

E

$2p_x$ $2p_y$ $2p_z$

2s

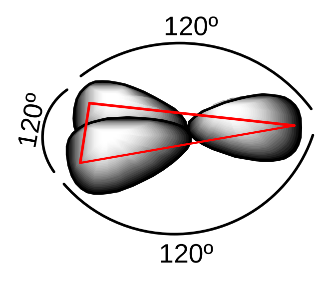
$2sp^2$ $2sp^2$ $2sp^2$ $2p_z$

Átomo no Hibridado

Átomo hibridado sp^2

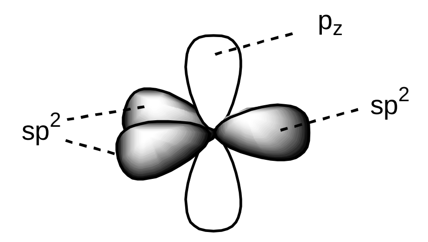
Figura 2. Formación de orbitales híbridos sp^2

Los tres orbitales sp^2 son equivalentes, por lo que se disponen, a partir del núcleo del C, hacia cada uno de los vértices de un triángulo equilátero, en cuyo centro está el núcleo (es decir que quedan sobre un mismo plano):



Tres orbitales sp^2

Mientras tanto, en forma perpendicular al conjunto de orbitales sp^2 se desarrolla el orbital p_z no combinado:



Hibridación sp

Se combinan los orbitales 2s y $2p_x$, con lo cual se obtienen 2 orbitales híbridos constituidos por 1 parte de orbital s y 1 parte de orbitales p, quedando los orbitales $2p_y$ y $2p_z$ sin combinar (Figura 3).

E

$2p_x$ $2p_y$ $2p_z$

2s

2sp 2sp $2p_y$ $2p_z$

Átomo no Hibridado

Átomo hibridado sp

Figura 3. Formación de orbitales híbridos sp

Los dos orbitales sp son equivalentes, por lo que se disponen a partir del núcleo del C, hacia cada uno de los sentidos sobre una recta, en cuyo origen está el núcleo (en la Figura 4, sombreados en negro); mientras tanto, en forma perpendicular al conjunto de orbitales sp, se desarrollan ambos orbitales p no combinados:

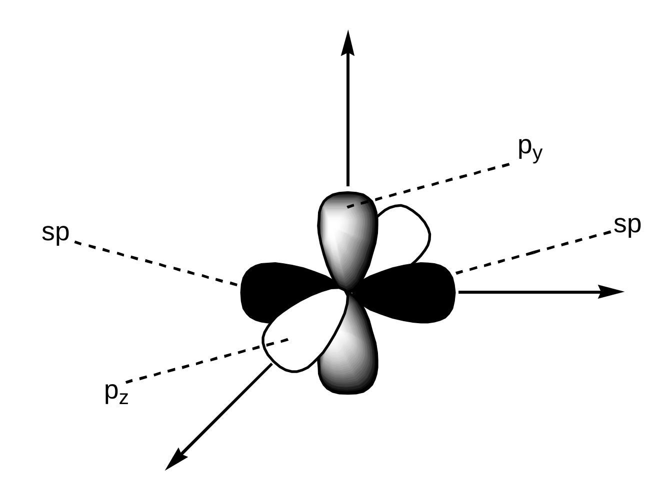


Figura 4. Distribución de orbitales en un átomo con hibridación sp

Recomendamos ver el siguiente material, para entender más fácilmente la interacción entre los orbitales, y la formación de híbridos.
http://www.uhu.es/quimiorg/covalente2.html

Formación de enlaces covalentes entre átomos de carbono

Los enlaces covalentes entre átomos de carbono se establecen mediante la compartición de electrones, ubicados en orbitales híbridos.
Cuando los dos átomos de C hibridados sp^3 se acercan y enfrentan (Figura 5), los orbitales atómicos sp^3 se combinan y dan lugar a un orbital *molecular* (ya que involucra a más de un átomo), que presenta ambos electrones apareados, en la zona entre los núcleos de los átomos. Este orbital molecular semeja un elipsoide (similar a una pelota de rugby) pero sin bordes, difuso, como una nube donde circula el par de electrones. Porque presenta esta simetría, se denomina *orbital molecular sigma* (σ).

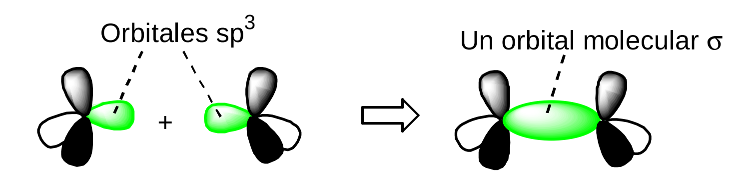


Figura 5. Formación de un orbital molecular σ.

Entre el par de electrones del orbital σ y ambos núcleos, se generan fuerzas coulómbicas de atracción. Estas fuerzas motivan que ambos núcleos queden en equilibrio a una distancia determinada uno del otro, resultando así el enlace covalente.

Además, debido a que este orbital σ (difuso…) ocupa el eje entre los dos átomos de C, uno de los átomos de C (por ejemplo el de la derecha) puede girar (Figura 6), libremente, respecto del otro que podría estar inmóvil, o rotando en sentido contrario, etc.

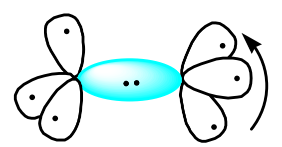
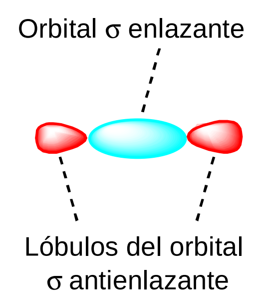


Figura 6: Libre rotación permitida por un enlace σ

Los orbitales sp^3 restantes mantienen ángulos de enlace de alrededor de 109,5º y en consecuencia los enlaces σ que podrán formar permitirán que la molécula se desarrolle en el espacio (3D).

Toda combinación de *dos* orbitales atómicos da origen a *dos* orbitales moleculares. Uno de ellos es el representado en la figura de la página anterior, llamado "orbital molecular sigma *enlazante*", el otro es el correspondiente "orbital molecular sigma *antienlazante*". En los orbitales enlazantes, el par de electrones está entre los núcleos de los átomos unidos. En los antienlazantes,

los lóbulos del orbital molecular se encuentran fuera de la región internuclear; y ese orbital tiene un contenido de energía mayor al del orbital enlazante:



Los orbitales antienlazantes intervienen cuando las moléculas orgánicas absorben luz, por ejemplo ultravioleta.

Si los átomos que se enfrentan están hibridados sp^2, además del orbital molecular σ se forma *otro orbital molecular, por superposición de los orbitales p perpendiculares a los sp^2*. Este orbital se denomina "*orbital molecular pi* (π)". Presenta dos lóbulos, similarmente a los orbitales p, por encima y por debajo del plano que contiene los demás orbitales (Figura 7). En este orbital π también hay un par de electrones apareados, sumando ya cuatro electrones en la zona entre los núcleos de los átomos. El conjunto de un orbital *σ* y un orbital π equivale a un enlace doble (C=C).

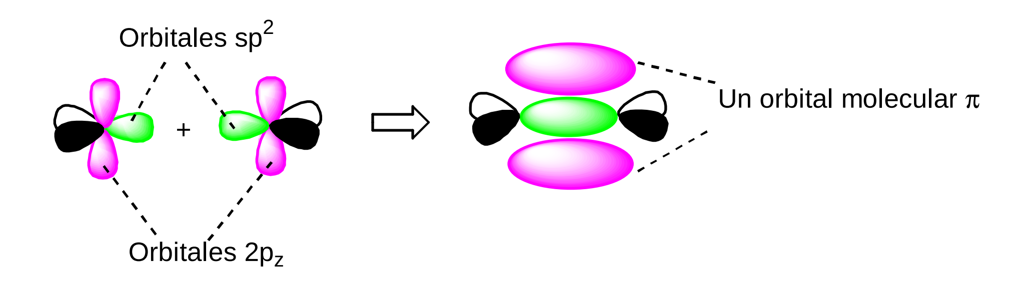


Figura 7. Formación de orbitales σ y π a partir de dos C sp^2

La existencia del orbital molecular π introduce una *restricción al libre giro* de los átomos unidos, y de este modo los átomos que lo forman constituyen *una región rígida* en la molécula que contiene el enlace C=C. Esto tiene fuertes

implicaciones en las posibilidades de construir moléculas, como se estudiará más adelante (ver: Isomería Geométrica).
Los orbitales sp^2 restantes forman entre ellos ángulos de enlace de aproximadamente 120º y en consecuencia los enlaces σ que podrán formar se ubicarán en un mismo plano (perpendicular al papel, en la Figura 7); esa región de la molécula se desarrolla en 2D.

Los átomos resultan estar unidos mediante dos pares de electrones, de modo que la atracción que éstos ejercen sobre ambos núcleos es mayor que en el caso de la formación de sólo un enlace σ. En consecuencia, el enlace doble (σ+π) es un poco más corto que el simple (σ): (longitudes: enlace doble C=C : 1,33 Å; enlace simple C–C : 1,54 Å).

Con átomos hibridados sp, además del orbital molecular σ se forman dos orbitales π por superposición de los orbitales p perpendiculares a los híbridos sp (Figura 8). Este enlace triple (σ+π+π) resulta aún más corto que el doble (longitud del C≡C : 1,20 Å).

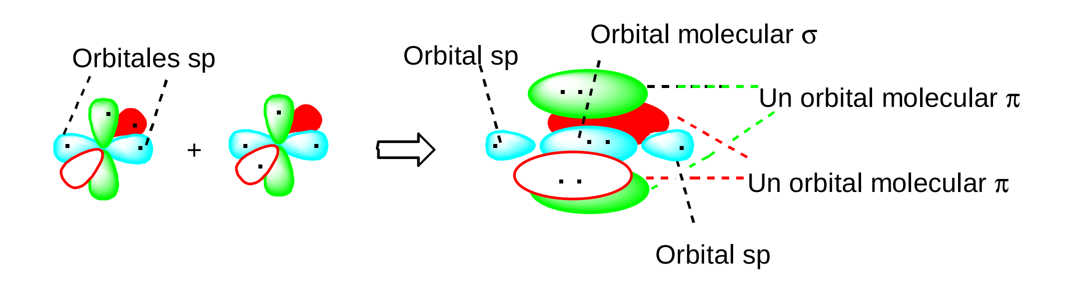


Figura 8. Formación de un enlace C≡C a partir de dos C hibridados sp

Los orbitales sp restantes forman entre ellos ángulos de enlace de 180º y en consecuencia los enlaces tipo sigma que podrán formar al superponerse con orbitales de otros átomos, se desarrollarán en forma lineal (monodimensional, 1D).

Electrones no compartidos

Algunos átomos contienen más electrones de valencia que los que pueden compartir para generar enlaces covalentes, como el N, el O, los halógenos. Los electrones “sobrantes” se ubican en orbitales generalmente híbridos, de manera que los átomos están rodeados por hasta 8 electrones. Algunos elementos del tercer período de la Tabla Periódica pueden rodearse de más de 8 electrones, por ejemplo el S y el P (“amplían el octeto” haciendo participar orbitales d en la hibridación).
Se sugiere ver la siguiente página Web:
http://www.uhu.es/quimiorg/covalente2.html

La electronegatividad, los efectos electrónicos y la polaridad de los enlaces

Polaridad de los enlaces

Los ejemplos típicos para la presentación de este contenido refieren a moléculas sencillas como las de Cl_2 y ClH. Por un lado, podemos ver que en la molécula de Cl_2 ambos átomos son igualmente electronegativos; y por lo tanto, podemos considerar que el par de electrones de enlace está, en promedio, en el centro del enlace ya que es igualmente atraído por ambos núcleos de Cl:

Cl—Cl , que es equivalente a Cl **:** Cl

Por otro lado, al considerar la molécula de ClH (cloruro de hidrógeno, un gas cuyas moléculas son covalentes), notamos que existe una apreciable diferencia de electronegatividad entre sus átomos. En consecuencia, el par de electrones de enlace pasará, en promedio, más tiempo cerca del átomo de Cl; o bien, estará en promedio, más cerca del átomo de Cl que del H. Por lo cual el átomo de Cl resulta levemente más rico en electrones, mientras que el H es

levemente más pobre. Representamos esta situación asignando el símbolo δ^{-} ("pequeña fracción de carga negativa" o "carga parcial negativa") al Cl, y el símbolo δ^{+} al H:

$$^{\delta-}Cl\text{—}H^{\delta+},\ \text{equivalente a}\ ^{\delta-}Cl\,:\ \ H^{\delta+}$$

El *enlace* Cl—H es entonces *polar*, así como el Cl—Cl es *no polar***.**
Considerando las moléculas, la de ClH es una *molécula polar* (o "dipolo", ya que presenta dos polos); la de Cl_2, es una *molécula no polar*.

En las moléculas orgánicas, prácticamente no hay diferencia de electronegatividad entre el H y el C. Así, en la molécula de etano (Fig. 9) hay únicamente enlaces no polares; y por lo tanto la molécula no presenta polaridad.
En la molécula de clorometano (Figura 9), la existencia del enlace polar causa que la molécula sea también polar. En general, la polaridad de las moléculas sencillas puede ser visualizada representando con vectores a los enlaces polares. Los vectores se originan en el átomo menos electronegativo, y pueden sumarse obteniéndose una resultante, que puede ser cero o diferente de cero. La contribución de pares de electrones no compartidos se suma de la misma manera.

Figura 9. Enlaces polares y no polares en las moléculas de etano y clorometano

En las estructuras incluidas en la figura anterior, utilizamos la convención explicitada en el Capítulo 1, sección "¿Cómo representamos las moléculas orgánicas?" para la *representación en perspectiva*.

En ciertos casos, los enlaces son polares pero la molécula no lo es, por ejemplo en CO_2 o en CCl_4, en ambos casos la *suma de las polaridades* de los diferentes enlaces (la resultante) es cero.

La polaridad de las moléculas se puede expresar como *momento dipolar*. La unidad es el Debio (Debye), D. En una molécula polar, el momento dipolar (μ), es igual al producto de la magnitud (intensidad) de las cargas parciales (δ), por la distancia (d) que las separa:

$$\mu = \delta \cdot d \qquad [1D = 10^{-18} \text{ ues} \cdot \text{cm}]$$

Ejemplo de aplicación: Ordenar las siguientes moléculas según polaridad creciente: CH_4, CH_3Cl, CH_2Cl_2.

[Note que: a) El ángulo de enlace Cl–Csp^3–Cl es algo mayor a 109,5º pero menor que 120º.

b) Dos vectores de igual módulo, en ángulo de 120º, tienen una resultante igual al módulo de cada sumando]

Las *propiedades* de los compuestos orgánicos (físicas, químicas y biológicas) se originan en la *distribución interna de cargas parciales* en las respectivas moléculas; esta distribución es la consecuencia de la existencia de los denominados "**efectos electrónicos"**, que son los responsables de la disposición de los electrones en las moléculas. Para analizar la distribución de cargas parciales en una molécula sencilla, visualicemos inicialmente una que tenga solamente enlaces tipo sigma, por ejemplo un halogenuro de alquilo (Figura 10).

Efecto inductivo

En el 1-clorohexano el C1 presenta carga parcial positiva, por lo que atrae al par de electrones del enlace C1-C2 transfiriendo parte de la carga parcial al C2, que a su vez actúa sobre el enlace C2-C3, etc.: La magnitud de la carga sobre cada átomo de C subsiguiente *decrece rápidamente*.

La distribución resultante de cargas parciales a lo largo de la cadena se denomina "*efecto inductivo*". El mismo *se propaga por los enlaces sigma* del esqueleto molecular, en general hasta tres enlaces (en la Figura 10 se ha intentado mostrar de manera intuitiva la distribución resultante de cargas). *El efecto inductivo existe en todas las moléculas que presentan enlaces polares.*

Figura 10. Efecto inductivo en la cadena carbonada de 1-clorohexano

Efecto de resonancia

Hasta aquí vimos al efecto inductivo como una de las causas de la distribución interna de cargas parciales. Veamos ahora la otra causa: la *existencia de electrones conjugados* en la molécula.

Hay tres situaciones de relación entre dos pares de electrones (por ejemplo de enlaces π) en un esqueleto molecular: Éstos pueden estar aislados, acumulados o conjugados:

C=C–C–C=C	"Aislados"	Están separados por más de un enlace simple, y reaccionan en forma independiente.

C–C=C=C–C	"Acumulados"	Se encuentran sobre el mismo átomo de C, pueden reaccionar en forma independiente.
C=C–C=C–C	**"Conjugados"**	**Están separados por sólo un enlace simple**, **reaccionan en conjunto.**

Los pares de electrones conjugados interactúan, y la interacción es denominada **"*resonancia*"**, "***efecto de resonancia*",** *"mesomería", o "efecto mesomérico"*.

Los pares de electrones conjugados pueden estar en forma de:

- *enlaces π* (caso presentado arriba), o
- *enlace/s π y electrones no compartidos*.

Analicemos un ejemplo de cada clase:

En primer lugar, con *electrones en enlaces π conjugados:*

En el **1,3-butadieno** hay dos pares de electrones π conjugados (Figura 11a). En esta molécula, los átomos de C1 a C4 están hibridados sp^2, y tienen un orbital p remanente (Figura 11b):



Figura 11. (a) Estructura del 1,3-butadieno (b) Orbitales en el 1,3-butadieno

Los orbitales p paralelos se superponen, generando un orbital π deslocalizado que abarca los cuatro núcleos. Esto confiere al compuesto propiedades particulares; por ejemplo, adiciona cloro formando *1,4-dicloro-2-buteno* principalmente (cerca del 90% del total de productos), y también *3,4-dicloro-1-buteno* (aproximadamente el 10% restante).

El análisis de este comportamiento es relativamente simple al utilizar el modelo

estructural de la Teoría del Enlace de Valencia, que propone la ***resonancia*** como una herramienta útil para justificar y predecir propiedades.

La resonancia establece *tres* posibilidades para los “movimientos” de pares de electrones:

Figura 12. Las tres posibilidades para redistribuir electrones al formular resonancias

Las flechas curvas de punta entera representan el movimiento de **dos** electrones (y las flechas curvas de media punta, el movimiento de **un** electrón). Las flechas de dos puntas significan “resonancia” (no “equilibrio” ni “reacción reversible”) y vinculan estructuras que no tienen existencia real, como luego veremos.

Cargas formales

Las cargas que aparecen sobre los átomos en la Figura 12 se denominan *cargas formales*, y se calculan comparando la cantidad de electrones de valencia asignables al átomo en la estructura que se considera, con la que la Tabla Periódica define para el mismo átomo, neutro. Se le asigna: un electrón por cada enlace covalente, y todos los electrones no compartidos que el átomo contenga.

Por ejemplo, en la segunda formulación de la Figura 12, el átomo de C de la estructura de la izquierda comparte cuatro enlaces, por lo que le asignamos 4 electrones. En la Tabla Periódica el C se encuentra en el Grupo IV: en estado neutro, tiene 4 electrones de valencia. Como el número de electrones asignados coincide, ese átomo de C es neutro (carga cero).

En la misma formulación, el C de la estructura de la derecha comparte sólo 3 enlaces, luego le asignamos 3 electrones. En consecuencia corresponde anotarle carga formal +1.

Formulación de resonancia

A partir de la estructura de Lewis de la molécula dada, desarrollaremos diferentes estructuras mediante la redistribución de los electrones conjugados.

A las estructuras generadas les llamaremos *"estructuras contribuyentes"*, y al conjunto de las estructuras contribuyentes le llamaremos *"híbrido de resonancia"*. Recordemos, ninguna estructura contribuyente tiene existencia real. Sólo se trata de diferentes "aspectos" de la molécula considerada. En su conjunto, representan la mejor aproximación a la estructura real, que pueda ser accesible de manera sencilla.

Son condiciones para su escritura, que 1) Al generar las sucesivas estructuras contribuyentes, los átomos **no pueden cambiar de lugar** (el esqueleto se debe mantener inalterado). Sólo los electrones se redistribuyen. 2) En la formulación del híbrido no se pueden repetir las estructuras.

Cuando representamos una de las estructuras contribuyentes de resonancia, marcamos luego *sobre esa estructura* el movimiento de electrones que dará origen a la estructura siguiente; teniendo cuidado de hacer los desplazamientos

Figura 13. Híbrido de resonancia del 1,3-butadieno

de electrones *paso a paso*, para poder generar todas las estructuras posibles. El conjunto de las estructuras contribuyentes se suele encerrar en corchetes (Figura 13). El *promedio ponderado* de *todas las estructuras contribuyentes*, es la aproximación buscada. En tal promedio, las estructuras que mayor importancia tienen, son las que no presentan separación de cargas y tienen los octetos completos (por ambos motivos representan una elevada estabilidad). Después consideramos las que *cumplen con los octetos pero presentan cargas separadas*; y finalmente aquellas que *presentando las cargas separadas, contienen algún átomo con su capa de valencia incompleta* ("octeto incompleto"). En este último caso, cuanto más electronegativo sea el átomo, menor es la significación de esa estructura contribuyente, que puede ser considerada como "desfavorable" o aun "despreciable".

Al promediarlas, se atiende al orden de cada uno de los enlaces y a la presencia de cargas formales. Por ejemplo, en la Figura 13 vemos que el enlace C1–C2 es doble en la primera estructura contribuyente pero simple en las restantes; entonces su promedio es un enlace intermedio entre simple y doble, como vemos abajo. Con respecto a las cargas formales, podemos también ver en la Figura 13 que el C2 es neutro en la primera y tercera estructuras, pero positivo en la segunda, así su carga promedio es parcial positiva δ^+:

δ– δ+ H δ+
H_2C----C----C----CH_2
H

equivale a

H
δ– C δ+ CH_2
H_2C δ+ C δ+
H

Otro ejemplo sencillo de *efecto mesomérico* (en este caso, una "resonancia" en un enlace), es el que presentan los aldehidos y las cetonas. Tomemos como un ejemplo la propanona (Figura 14). Ésta tiene un par de electrones π en el enlace C=O. El átomo de O los atrae, produciendo la siguiente distribución de electrones en la molécula:

Figura 14. Híbrido de resonancia de la propanona

Veamos ahora un ejemplo que presenta *electrones en un enlace π, conjugados con electrones no compartidos*:

En el ***cloroeteno*** (también llamado *cloruro de vinilo*) se presenta la conjugación descripta en la frase anterior: cualquier par de electrones no compartidos del átomo de Cl, está conjugado con el enlace doble. Los electrones π no pueden ser recibidos por el átomo de Cl porque éste tiene su octeto completo; pero existe conjugación y entonces hay (tiene que haber) resonancia:

Cuando los átomos que participan en la resonancia *pertenecen al segundo período* de la Tabla Periódica (tienen radios similares), la superposición de orbitales es eficiente, entonces *las cargas parciales que se originan en la resonancia son más importantes que las generadas por el efecto inductivo* (en el orden de milésimas y diezmilésimas de unidad de carga respectivamente). Por lo tanto, cuando hay conjugación en la molécula (o sea resonancia), la distribución de cargas dada por la resonancia es usualmente la que predomina.

Polaridad de las moléculas

La polaridad de las moléculas es una propiedad que depende **únicamente** de la estructura molecular. *No depende de factores externos*.

Hemos visto (Pág. 10) en una primera aproximación, que la polaridad de las moléculas depende de la de los enlaces que ella contiene. En casos sencillos, cuando tiene solamente enlaces σ, se pueden sumar vectorialmente los efectos inductivos de los enlaces y hallar una resultante.

Pero al aparecer el efecto de resonancia nos vemos obligados a considerar las cargas parciales δ^+ y δ^-. En realidad, cuando expresamos

$$\mu = \delta \cdot d$$

queremos decir que la polaridad depende *de las cargas parciales* que presenta la molécula (tomada como un todo, como un dipolo), *y de la distancia que separa ambos centros de carga* (los “polos”).

Entonces, es el efecto de resonancia (si existe en la molécula que se considera) el que contribuye a la polaridad en mayor medida que el efecto inductivo. Estos efectos pueden tener el mismo sentido (entonces se suman) o diferente (se restan; y entonces como usualmente el de resonancia es más intenso, predomina).

Como los enlaces más polares en general están en los grupos funcionales, podemos considerar a éstos como responsables de la existencia de polaridad. Cada tipo de función química (alcohol, aldehído, ácido carboxílico, etc.) tiene su propia distribución de cargas parciales, que inciden en la polaridad.

Veamos algunos ejemplos típicos, de compuestos sencillos con cadenas similares, que presentan diferentes funciones químicas:

Comparemos un *alcohol* y un *aldehído* de cadenas similares, por ejemplo 1-propanol y propanal (Figura 15). Vemos que en los dos casos hay enlaces carbono-oxígeno. Como en el alcohol el enlace es simple y en el aldehído es “doble” (compare con la Figura 14), la longitud de enlace es algo menor en el

C=O: 1,20 Å vs. 1,43 Å del C–O (hay una diferencia de alrededor de 16%, es decir que las distancias entre los átomos principalmente cargados, difieren por un factor de 0,16).

H_3C—CH_2—CH_2($\delta+$)—OH($\delta-$)

H_3C—CH_2—C($\delta+$)(H)=O($\delta-$)

Figura 15. Distribución de densidades de carga en el enlace carbono-oxígeno en 1-propanol y en propanal

Pero en el aldehído, el enlace π experimenta un efecto de resonancia que produce cargas parciales más importantes que las del efecto inductivo (por un factor de aproximadamente 10, como expresamos antes) (Pág. 18). A continuación se presentan, en la Tabla 2, las longitudes de enlace típicas para las uniones covalentes no conjugadas más frecuentes.

Enlace	d [Å]	Enlace	d [Å]	Enlace	d [Å]
C–H	1,09				
C–C	1,54	C=C	1,33	C≡C	1,20
C–O	1,43	C=O	1,20		
C–N	1,47	C=N	1,30	C≡N	1,16
C–Cl	1,77				

Tabla 2. Longitudes de enlace correspondientes a uniones covalentes típicas

Si atendemos a la expresión dada para el momento dipolar, vemos que la diferencia entre las cargas parciales **δ** es relativamente grande frente a la diferencia de **d** (longitudes de los enlaces C–O y C=O). Por lo tanto, las cargas parciales definen que *un aldehído* (*o una cetona*) **es más polar** que *un alcohol*, para cadenas similares.

En la Tabla 3 se incluyen los valores experimentales de momento dipolar de algunos alcoholes, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y amidas.[1]

Alcoholes	μ_D	Aldehídos	μ_D	Cetonas	μ_D
Metanol	1,70	Metanal	2,33		
Etanol	1,69	Etanal	2,75		
1-Propanol	1,55	Propanal	2,72		
2-Propanol	1,58			Propanona	2,88
1-Butanol	1,66	Butanal	2,72		
2-Butanol	[1,8]**			Butanona	2,78

Tabla 3a. Valores experimentales de momentos dipolares* de *alcoholes*, *aldehídos* y *cetonas*

* Los valores están expresados en debios (D). **Si bien los demás valores se midieron estando los compuestos en fase gaseosa, el 2-butanol se midió en fase líquida; ese procedimiento tiene un error sistemático mayor que el que emplea fase gaseosa, por lo cual el valor consignado no tiene la misma confiabilidad que el resto.

Comparemos ahora dos moléculas tales que ambas tengan efectos de resonancia (e inductivo), por ejemplo un aldehido o una cetona (comparar con la Figura 14) y una amida (Figura 16).

$H_3C-CH_2-C^{\delta+}(=O^{\delta-})-CH_3$

$[H_3C-CH_2-C(=O)-\ddot{N}H_2 \leftrightarrow H_3C-CH_2-C(-O^-)=N^+H_2] \equiv H_3C-CH_2-C(\cdots O^{\delta-})\cdots NH^{\delta+}$

Figura 16. Híbridos de resonancia de la butanona y de la propanamida

Considerando la expresión dada para el momento dipolar vemos que por un lado, en ambas moléculas la deslocalización se produce en átomos de radio similar, entonces la magnitud de las cargas parciales δ se espera similar en ambos compuestos; mientras tanto que la distancia d entre los átomos cargados difiere casi en un 100%. Por lo tanto, las distancias definen que *un aldehido* (*o una cetona*) **es menos polar** que *una amida*, para cadenas similares. En la tabla siguiente se pueden comparar valores de momento dipolar medidos experimentalmente.

Aldehídos	μ_D	Amidas	μ_D
Metanal	2,33	Metanamida	3,73
Etanal	2,75	Etanamida	3,68

Tabla 3b. Momentos dipolares* de *aldehídos* y *amidas* similares

* Los valores están expresados en debios (D).

Comparando moléculas de geometría similar, por ejemplo un ácido carboxílico y su amida, podemos representar para ambas la deslocalización de electrones en el grupo funcional, como ya lo hicimos con la amida en la Figura 16. En ambas moléculas se puede considerar resonancia semejante.

En este nuevo caso, el valor de **d** en ambas es muy similar; la diferencia está en **δ**, ya que la intensidad de la resonancia depende de la estabilidad de la carga positiva que se genera. Es más estable sobre un átomo menos electronegativo: Es decir, más estable sobre N (en las amidas) que sobre O (en los ácidos). Así la resonancia en las amidas es más intensa (y los valores de δ) que en los ácidos carboxílicos:

Ácidos carboxílicos	μ_D*	Amidas	μ_D*
Metanoico	1,42	metanamida	3,73
Etanoico	1,70	etanamida	3,68

Tabla 3c. Momentos dipolares* de *ácidos* y *amidas* similares

* Los valores están expresados en debios (D).

Si comparamos moléculas con funciones parecidas (o sea con δ similares), por ejemplo 1-butanol y 2-metil-2-propanol: al ser la primera más elongada que la segunda –que es más esferoidal–, aquélla tiene mayor distancia entre los “polos”, centros de cargas parciales.

Como en las cadenas de estas moléculas operan efectos inductivos, si comparamos por ejemplo 1-pentanol con 1-dodecanol, a pesar de que la molécula de 1-dodecanol es más larga, no resulta más polar que la de 1-pentanol. Como vimos antes, el efecto inductivo decrece rápidamente y se

propaga hasta unos tres enlaces. La cadena carbonada que se extiende entre C6 y C12 en el dodecanol no intensifica la polaridad, sino que opera reduciéndola ya que es una cadena tipo alcano (no polar).

Fuerzas intermoleculares y propiedades físicas de los compuestos

Llamamos *fuerzas intermoleculares* a las fuerzas de atracción que se ejercen entre moléculas cercanas.

Estas fuerzas de atracción son interacciones no covalentes, tienen origen electrostático. Hay tres clases importantes de fuerzas de atracción intermoleculares. Comencemos a considerarlas atendiendo a su intensidad.

Enlace de hidrógeno

El tipo de fuerza intermolecular más intenso es el llamado *enlace de hidrógeno*, también conocido como *"puente de hidrógeno"*: Involucra una gran energía, equivalente al 5% de un enlace covalente promedio. Para que se pueda formar un enlace de hidrógeno, una de las moléculas tiene que tener un átomo de H unido a un átomo electronegativo (O, N, halógenos, S); y la otra debe contener un átomo electronegativo con al menos un par de electrones no compartidos (Figura 17). En la primer molécula, el H tiene carga parcial δ^+, y la segunda le acerca uno de sus orbitales con un par de electrones no compartidos, con los que lo coordina. En el instante siguiente, entre los dos electronegativos atraen un máximo de densidad electrónica del H, tornándolo "prisionero" de ambos.

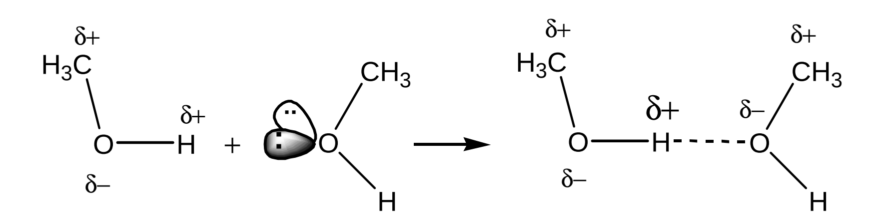


Figura 17. Formación de un enlace de hidrógeno

Atracción dipolo-dipolo

La siguiente fuerza intermolecular en intensidad, es la *atracción entre dipolos* (Fig. 18). Se ejerce entre moléculas polares (con polaridad permanente), en las que el polo positivo de una atrae al negativo de la otra:

H H H
δ+ C═O δ– δ+ C═O δ– δ+ C═O δ–
H H H

Figura 18. Representación de atracciones electrostáticas entre dipolos permanentes

Fuerzas de dispersión

La fuerza intermolecular más débil recibe el nombre de "*fuerza de dispersión*", "*fuerza de London*" o también "*atracción entre dipolos inducidos*". Opera en todas las moléculas; un dipolo inducido se genera cuando instantáneamente, los electrones –en continuo movimiento– se hallan cerca de un extremo de la molécula (Figura 19). Consideremos por ejemplo, moléculas de H_2 cercanas:

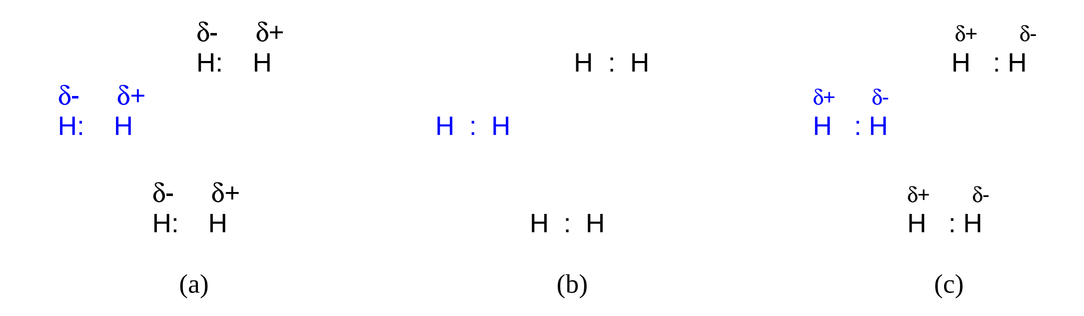


Figura 19. Inducción de la polarización transitoria en un grupo de moléculas de H_2

Una molécula polarizada instantáneamente, induce en sus vecinas una polarización semejante, y entonces desarrolla una fuerza de atracción que dura un instante (Figura 19a). Pero en el siguiente, puede la molécula no estar polarizada, con lo cual las cercanas no estarán inducidas (Figura 19b). Luego, bien pueden los electrones estar en el extremo opuesto de la misma molécula, invirtiendo la polaridad en ella y por consiguiente en las cercanas (Figura 19c).

El resultado de estas situaciones es una atracción entre las moléculas consideradas, que resulta muy débil y que depende de la cantidad de electrones que contenga cada molécula.

Para moléculas más extendidas (largas), interviene también la longitud, ya que el dipolo "transitorio" es igual a la carga parcial desarrollada en el instante, multiplicada por la longitud de la molécula (del dipolo).

Una de las propiedades físicas que quizás mejor se correlaciona con las fuerzas intermoleculares es el *punto de ebullición* (P.E.), que nos da una idea de la energía que se debe entregar a un líquido para separar sus moléculas (y pasarlo al estado gaseoso). *En la Tabla 4 se pueden comparar los P.E. de algunos ejemplos de compuestos seleccionados, con similar número de electrones, según el tipo de fuerzas intermoleculares que experimentan.*

Las moléculas que forman enlaces de hidrógeno presentan altos P.E. (Tabla 4a). El agua es un caso particular, porque a igual número de electrones que el amoníaco, constituye grupos de varias moléculas asociadas (5 en promedio) resultando así alrededor de 40 electrones para el grupo.

Las moléculas que experimentan solamente atracciones dipolo-dipolo, tienen P.E. intermedios (Tabla 4b); pero se puede diferenciar el caso de las moléculas que presentan efecto mesomérico (con mayores δ, que implican mayores P.E.) respecto de las que no lo tienen.

Entre las no polares (Tabla 4c), encontramos los menores P.E., y podemos distinguir entre las moléculas compactas y las largas (para similar cantidad de electrones, éstas tienen mayores P.E.).

Compuesto	**Nº e^-**	**PE(ºC)**
NH_3	10	-33
CH_3OH	18	64
C_2H_5OH	26	78
n-C_3H_7OH	34	97
n-C_4H_9OH	42	114

Tabla 4a. Atracción por enlace de hidrógeno

Con efecto mesomérico			Sin efecto mesomérico		
Compuesto	**Nº e^-**	**PE(ºC)**	**Compuesto**	**Nº e^-**	**PE(ºC)**
$CH_3C(O)H$	22	20	CH_3OCH_3	26	-23
$CH_3C(O)CH_3$	30	56	$C_2H_5OCH_3$	34	11
$C_2H_5C(O)CH_3$	38	79	$C_2H_5OC_2H_5$	42	35

Tabla 4b. Atracción dipolo-dipolo

Moléculas largas			Moléculas compactas		
Compuesto	**Nº e^-**	**PE(ºC)**	**Compuesto**	**Nº e^-**	**PE(ºC)**
			H_2	2	-253
			CH_4	10	-164
			C_2H_6	18	-89
			C_3H_8	26	-42
n-C_4H_{10}	34	-0,5	Cl_2	34	-35
n-C_8H_{18}	66	126	Br_2	70	50
n-C_9H_{20}	74	151	CCl_4	74	77
n-$C_{12}H_{26}$	98	216			
n-$C_{16}H_{34}$	130	287			

Tabla 4c. Atracción dipolo inducido-dipolo inducido

Otra propiedad correlacionable con las fuerzas de atracción intermoleculares es la *solubilidad*, para la cual es frecuente expresar que *"semejante disuelve a semejante"*. Por ejemplo, dos compuestos que experimenten similar tipo de atracciones intermoleculares serán mutuamente compatibles y entonces mutuamente solubles. O bien, si un compuesto A forma enlaces de hidrógeno y otro B dipolos inducidos, al intentar mezclar A con B las moléculas de A serán mucho más compatibles entre sí que con B (y las de B entre sí, que con A), en consecuencia A formará una fase separada de B (no se disolverán).

El *punto de fusión* (P.F.) está relacionado también, puesto que en el estado sólido las moléculas están sumamente próximas y las fuerzas de atracción operan eficientemente. En este caso también, cuanto más intensas son las fuerzas intermoleculares, mayores son los puntos de fusión de los compuestos.

CAPÍTULO 3

LOS REACTIVOS Y LAS REACCIONES

Con la finalidad de familiarizar al lector con las entidades que toman parte en las reacciones que encontrará en esta obra, realizamos aquí su presentación, para luego considerar las clases de reacciones en las cuales intervienen estos reactivos.

Los *tipos de reactivos* más relevantes que intervienen en reacciones orgánicas, son:

Los reactivos

Ácidos

Utilizaremos dos tipos: los *ácidos próticos* y los *ácidos de Lewis*.

Los **ácidos próticos** producen, como resultado de su equilibrio de ionización, iones H^+. Entre ellos hay ácidos fuertes y ácidos débiles. Para reconocerlos se puede emplear la Regla de Pauling para oxiácidos: A mayor diferencia entre la cantidad de O y la de ***hidrógenos ácidos*** en la molécula del ácido, tanto más fuerte será. Por ejemplo, $HClO_4$, HNO_3, H_2SO_4 son fuertes. En cambio H_2SO_3, H–C(=O)OH, H_3C–C(=O)OH son débiles. Prácticamente todos los ácidos carboxílicos son débiles. Como se verá más adelante, hay otros compuestos orgánicos que son ácidos más débiles aún.

Recordemos la relación de complementariedad entre los integrantes de un par conjugado: Si la base es fuerte, su ácido conjugado es débil, y viceversa. Recordemos que el ácido conjugado de cualquier base, es la base protonada.

Para comparar la fuerza ácida de diferentes compuestos, se consideran sus equilibrios de ionización. Por ejemplo:

$$H\text{–}A \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

Entonces consideramos la estructura de cada uno de los aniones. *Cuanto **más eficientemente distribuida** esté la carga en él* (mediante efectos de resonancia o inductivo), ***más estable** será el anión* (significa que requiere menos energía para formarse). Podemos afirmar que el anión que sea más estable se formará en mayor concentración. Por consiguiente, su ácido es el más fuerte.

Analicemos los siguientes ejemplos: Ácido butanoico, ácido 3-cloropropanoico y ácido 2-cloropropanoico.

Primero, para poder comparar los compuestos, tenemos que buscar en sus estructuras la porción que sea *común a todos ellos*; porque las diferencias en sus propiedades estarán producidas por las *diferencias de sus estructuras*.

Podemos comprobar que la porción común de las tres estructuras dadas, es –CH–CH–C(=O)-OH .

Todos los efectos electrónicos (inductivos y de resonancia) que tengan lugar en esta porción común, ocurrirán en todos los compuestos, y por eso no les brindaremos atención.

En el caso del ácido butanoico, los únicos átomos electronegativos están en el grupo funcional. Por lo tanto el efecto inductivo que se transmite por la cadena carbonada se dirige hacia el grupo carboxilo, y en consecuencia el grupo CH_3 (de C4, que no está en la porción común) entrega densidad de electrones al C3 al que está unido. *El grupo CH_3 como todos los grupos alquilo, es donador de electrones por efecto inductivo***:**

$$\mathbf{H_3C}\twoheadrightarrow CH_2\twoheadrightarrow CH_2\twoheadrightarrow C(=O)\text{-}OH \rightleftharpoons \mathbf{H_3C}\twoheadrightarrow CH_2\twoheadrightarrow CH_2\twoheadrightarrow C(=O)\text{-}O^- + H^+$$

Así, en el anión butanoato, el efecto inductivo del grupo metilo ***concentra** la densidad de carga negativa* sobre el grupo carboxilato $–C(=O)\text{-}O^-$.

En el caso del ácido 3-cloropropanoico, hay un átomo electronegativo (Cl) unido a la cadena carbonada, que *ejerce un efecto inductivo **atractor** de electrones*:

$$\mathbf{Cl}\twoheadleftarrow CH_2\twoheadleftarrow CH_2\twoheadleftarrow C(=O)\text{-}OH \rightleftharpoons \mathbf{Cl}\twoheadleftarrow CH_2\twoheadleftarrow CH_2\twoheadleftarrow C(=O)\text{-}O^- + H^+$$

Así, en el anión, el efecto inductivo del átomo de Cl ***distribuye*** *la densidad de carga negativa* hacia la cadena carbonada.

En el ácido 2-cloropropanoico, el átomo de Cl está unido a la cadena carbonada más cerca del grupo carboxilo que en el caso anterior. Por lo tanto el *efecto inductivo* ***atractor*** *de electrones* que ejerce, *es más intenso* que en el ácido 3-cloropropanoico:

Cl←CH←C(=O)-OH ⇌ **Cl**←CH←C(=O)-O^- + H^+
(con CH_3 unido al CH en ambas especies)

En el anión, el efecto inductivo del átomo de Cl ***distribuye de manera más eficiente*** *la densidad de carga negativa* desde el grupo carboxilato hacia la cadena carbonada.

Aplicando el criterio de estabilidad de los aniones establecido en la página anterior, podemos afirmar que dicha estabilidad varía según:

Anión 2-cloropropanoato > anión 3-cloropropanoato > anión butanoato

Por lo cual, aun tratándose de ácidos débiles, podemos predecir que su fuerza ácida variará según:

Ácido 2-cloropropanoico > ácido 3-cloropropanoico > ácido butanoico

(Los respectivos valores de pK_a son: 2,83; 3,98 y 4,87).

Los **ácidos de Lewis** se caracterizan por tener un átomo (en general, central) con el octeto incompleto. Reaccionan fácilmente con bases, que les proveen el par de electrones que necesitan para estabilizarse; los productos son los ***aductos de Lewis.***

Ejemplos: BF_3 , $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $FeCl_3$, etc. Remarquemos que todas estas moléculas son covalentes. (Se hidrolizan fácilmente, produciendo los correspondientes “hidratos”, iónicos). Utilizaremos ácidos de Lewis en general, cuando necesitemos aumentar la carga parcial positiva δ^+ sobre algún átomo. En el ejemplo siguiente, uno de los átomos de Cl aporta el par de electrones que completa el octeto del Al:

$$\overset{\delta^+}{Cl}-\overset{+}{Cl}: + AlCl_3 \longrightarrow Cl-\overset{+}{Cl}-\overset{-}{AlCl_3}$$

aducto de Lewis

Bases

Son moléculas, o iones, que contienen al menos un par de *electrones no compartidos* (por lo cual, son bases de Lewis). Se protonan con los ácidos próticos, formando sales; y forman aductos con los ácidos de Lewis.

Ejemplos: H_2O, HO^-, NH_3, NH_2^- (amiduro), CH_3OH, CH_3O^- (metóxido), CH_3NH_2, $:CH_3^-$.

En general, la fuerza de las bases puede correlacionarse con la electronegatividad del átomo que tiene el par de electrones no compartido. Así cuando es O, las bases (moléculas neutras) son en general débiles como el agua o el metanol, entre los ejemplos proporcionados; sus aniones son bases moderadas. Cuando el átomo es N, las bases son también débiles, aunque no tanto como en el caso anterior. Los aniones como el amiduro, son bases fuertes. Y cuando el átomo en cuestión es C, los aniones como el $:CH_3^-$ son bases muy fuertes. Están entre las bases más fuertes, su ácido conjugado es un hidrocarburo, de $K_a \approx 10^{-50}$. (Comparar con el HO^-: para H_2O, $K_a \approx 10^{-16}$).

La fuerza de las bases también se correlaciona con su estructura. Así por ejemplo, si comparamos amoníaco y metilamina, vemos que la porción común de estructura es: $-NH_2$, donde el N es el *centro básico*, ya que *tiene el par de electrones no compartido*. La fuerza básica *depende de la disponibilidad* de electrones que tenga el centro básico. No todos los centros básicos los tienen igualmente disponibles (debido a los efectos inductivos y de resonancia).

En el amoníaco hay un átomo de H unido a la porción común. Habitualmente el H no produce ningún efecto electrónico importante. En este caso tomamos al amoníaco como un compuesto de referencia, para comparación.

En la metilamina se encuentra un grupo metilo unido a la porción de $-NH_2$. Como vimos, un grupo alquilo es dador de electrones por efecto inductivo:

$$H_3C \twoheadrightarrow NH_2$$

por lo cual el centro básico tendrá mayor disponibilidad del par de electrones no compartido, que el N del NH_3. Luego, el orden de basicidad que podemos predecir es

$$CH_3\text{–}NH_2 > NH_3$$

Los respectivos valores experimentales de K_b son $3{,}7 \times 10^{-4}$ y $1{,}8 \times 10^{-5}$.

Cationes

Los hay con el octeto completo, como el NH_4^+, y también con deficiencia de electrones, como por ejemplo Cl^+. Entre los que tienen el octeto incompleto son especialmente importantes aquellos cuya carga está sobre un átomo de C; se denominan “carbocationes” o “iones carbonio”.

A continuación analizaremos las estructuras de tres carbocationes: *etilo, isopropilo y terbutilo*, con diferente cantidad de carbonos unidos al carbono central que lleva la carga formal:

Catión etilo | Catión isopropilo | Catión terbutilo

El catión etilo es un *carbocatión primario* (porque la carga positiva está sobre un átomo de C que se define como *primario,* ya que se presenta unido a solamente ***un*** átomo de C). El C que está rodeado por 6 electrones tiene unido sólo un grupo metilo (CH_3) sobre el cual ejerce un fuerte efecto inductivo, que resulta en el desarrollo de una carga parcial positiva sobre el grupo metilo. La totalidad de la carga positiva (+1,0000) se encuentra en el $C_2H_5^+$ distribuida sobre dos átomos.

El catión isopropilo es *secundario*, porque el C central está unido a ***dos*** átomos de C; y el efecto inductivo que produce la carga del C central distribuye la carga sobre tres átomos.

El catión terbutilo es *terciario*, el C central está unido a ***tres*** átomos de C. El efecto inductivo que produce, distribuye la carga sobre cuatro átomos.

Nuevamente, cuanto más distribuida está la carga ***en cualquier ion***, tanto más estable es éste, y menor cantidad de energía requiere para formarse. En el presente caso, el catión terbutilo es más estable que el isopropilo, y éste que el etilo. Si en algún proceso pudiera considerarse la *posible* formación de dos diferentes carbocationes, el que ***realmente*** se formará será el más estable.

Aniones

Son entidades formadas como resultado de la ionización de una molécula, cuando un átomo (usualmente electronegativo) retiene ambos electrones del enlace que lo unía a un segundo átomo.

Los aniones estables tienen su capa de valencia completa, con ocho electrones. Entre los aniones más relevantes encontramos los *carbaniones*, que se caracterizan por tener un par de electrones no compartidos sobre un átomo de C. Cuando éste está hibridado sp^3, su geometría es tetraédrica. Consideremos como ejemplo el carbanión metilo **$:CH_3^-$** .

Como fue mencionado antes, los carbaniones son las bases más fuertes.

Electrófilos

Estas entidades ("electro-filo", "afín por electrones") se caracterizan por poseer un átomo con su octeto incompleto, y en general, carga formal positiva. Existen también moléculas neutras que son electrófilas. Representaremos

generalmente un electrófilo con el símbolo **E^+**. Algunos ejemplos de electrófilos son:

Cl^+ (ion cloronio); H_3C^+ (ion metil carbonio); H^+ (protón); $O{=}N^+{\rightarrow}O$ (ion nitronio); $O{=}C^+{-}CH_3$ (catión etanoílo o acetilo); SO_3 ; CO_2 ; aldehidos o cetonas, por ejemplo propanona $O{=}C(CH_3)_2$.

A partir de la estructura de Lewis del SO_3 (Figura 18), podemos ver que es mejor descripto como un híbrido de resonancia, donde el átomo de azufre *tiene* una carga formal +2. El átomo de azufre es entonces el *centro electrófilo* en esta molécula, que en consecuencia es también electrófila, como se muestra en la formulación siguiente.

Figura 18. Estructura del trióxido de azufre

Nucleófilos

De acuerdo con su nombre, (“nucleo-filo”, “afín por núcleos = afín por cargas positivas”), poseen al menos un par de electrones no compartidos; pueden ser aniones o moléculas neutras. En general, representaremos un nucleófilo mediante el símbolo **Nu:** **(**indicando explícitamente el par de electrones no compartidos).

Son muy similares a las bases, pero estrictamente no es lo mismo un nucleófilo que una base (todos los nucleófilos son bases, pero no todas las bases son nucleófilas). El átomo que tiene el par de electrones no compartido, es el *centro nucleofílico*.

Podemos clasificar los nucleófilos en débiles, moderados y fuertes, de acuerdo a la electronegatividad del átomo que lleva el par de electrones. Cuanto menor es su electronegatividad, mayor es la fuerza del nucleófilo; porque el par de electrones no compartidos no estará tan fuertemente atraído como lo estaría en un átomo más electronegativo, y podrá atacar más fácilmente al electrófilo.

Algunos ejemplos de nucleófilos son:

H_2O; alcoholes como $H_3C\text{-}CH_2OH$; NH_3; aminas, por ejemplo $(CH_3)_2NH$; HO^- ; iones alcóxido, por ejemplo $H_3C\text{-}O^-$; $S^=$ (ion sulfuro); I^- (ion ioduro); $H:^-$ (ion hidruro); carbaniones, por ej. $H_3C\text{-}H_2C:^-$.

Los electrófilos son "atacados" por el par de electrones no compartidos de los nucleófilos:

$$H_3C:^- + H_2C{=}\ddot{O}: \longrightarrow H_3C{-}CH_2\text{-}\ddot{O}:^-$$

En general, los electrófilos fuertes (con átomos electronegativos positivos, por ejemplo Cl^+ o NO_2^+) forman enlaces estables con átomos de C nucleofílicos, pero **no con átomos electronegativos**. En cambio los electrófilos de carbono positivo, como $O{=}C^+{-}CH_3$, $^+C(CH_3)_3$ o $H_2C{=}O$ (en que el C tiene δ^+) **sí pueden unirse** a átomos electronegativos del nucleófilo, al igual que el H^+.

$R\text{-}O^-$ + Cl^+ → no se formará un enlace estable ➔ el compuesto tampoco lo será.

$R\text{-}O^-$ + $^+C(CH_3)_3$ → se formará un enlace estable ➔ el compuesto también lo será.

Radicales

Los radicales (también: "radicales libres") son átomos o grupos de átomos que poseen un electrón desapareado. Algunos radicales poseen dos. Son entidades cuyo contenido de energía es generalmente muy alto (en el orden de 80-85 kcal/mol). Por tal motivo son enormemente reactivos, y su vida media es muy breve. Hay algunos radicales más estables que otros; los más estables

tienen el electrón impar distribuido en la estructura, en general mediante resonancia. Representaremos un radical mediante el símbolo **Z·** .

Los radicales HO· son producidos en procesos de oxidación a nivel celular. Son muy reactivos y pueden atacar moléculas importantes para los procesos vitales, produciendo cambios que en ocasiones son irreversibles.

Oxidantes

Son compuestos que tienen un elemento en un estado de oxidación elevado, afines por entidades que tengan electrones fácilmente accesibles; ya que necesitan de éstos para poder reducirse y así estabilizarse. Los oxidantes comunes son óxidos o aniones de metales de transición, por ejemplo MnO_4^- (Mn^{+7}) (puede actuar en medios ácido, neutro o básico); $Cr_2O_7^=$ (Cr^{+6}) (actúa sólo en medio ácido); CrO_3 (Cr^{+6}). El MnO_4^- se reduce a Mn^{+2} en medio ácido, y a MnO_2 en medios neutro o básico; Los oxidantes de Cr^{+6} lo hacen a Cr^{+3}. Son reactivos contaminantes, por lo que son progresivamente sustituidos por otros oxidantes compatibles ambientalmente, como el O_2 o el peróxido de hidrógeno H–O–O–H.

Número de oxidación:

Para hallar el número de oxidación (también: “estado de oxidación”) de un átomo perteneciente a determinada molécula, se le asignan los electrones no compartidos que posee, y los que comparte se asignan al átomo más electronegativo del enlace (se considera por convención, que en C–H, el C es más electronegativo que el H; en C–C se asigna uno a cada C). Luego se compara el número de electrones asignados, con el que la Tabla Periódica de los Elementos define para tal átomo, en estado neutro:

Ejemplos:

Asignados	8 e^-	4 e^-	2 e^-
Nº de oxidación	**-4**	**0**	**+2**

(C: está en el Grupo 4, luego un C con 4 electrones es neutro). La diferencia entre dichos números de electrones, define el número de oxidación.

Reductores

Hay muchos, entre ellos son importantes los metales activos, el hidrógeno, y los hidruros metálicos o sus derivados. De los últimos, son los más generales: el hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$), reductor fuerte; y el borohidruro de sodio ($NaBH_4$), reductor moderado. Ambos son reductores polares, y reducen dobles o triples enlaces polares (por ejemplo: >C=O de cetonas, aldehídos y amidas; nitrilos, grupos como el nitro $–NO_2$, etc.).

Para reducir dobles enlaces no polares (alquenos, alquinos, incluso hidrocarburos aromáticos), se utiliza H_2 adsorbido sobre metales finamente divididos, muy porosos (Pt, Pd o Ni).

Ejercicios propuestos

a) Representa la estructura del anión cianuro y asigna la carga formal.

b) Ubica los electrones no compartidos en la molécula de hidroxilamina (HO-NH_2) y señala el centro más nucleófilo.

c) Representa la estructura de los radicales hidroxilo y clorometilo.

d) Determina el número de oxidación del C en el metanol, CH_3OH.

e) Representa la estructura del ion nitronio NO_2^+ y del carbocatión metilo. ¿Cuál de ambos dirías que es el electrófilo más fuerte, y por qué lo propondrías?

f) De entre las siguientes entidades, forma pares con las que podrían reaccionar entre sí formando un enlace covalente estable:

NH_3 ; H_2O ; Cl^+ ; $^+C(=O)\text{-}CH_3$; I^- ; SO_3 ; CO_2 ; H^+ ; $^+CH_3$; $HO\text{-}NH_2$; NH_4^+ ; $O=CH_2$; HO^- ; H_2N^- .

Las reacciones

Las reacciones químicas son procesos en los que uno o más compuestos experimentan un cambio espontáneo, generando compuestos diferentes y, en general, liberando energía.

Podemos clasificar las reacciones más usuales en Química Orgánica, de varias maneras:

i) **Según la forma de ruptura o formación de enlaces:**

Es una clasificación muy general, en dos grandes grupos de reacciones:

Reacciones homolíticas (homo-lisis = igual-ruptura):

Estas reacciones *involucran radicales*. Un ejemplo típico está constituido por la formación de dos radicales a partir de una molécula de cloro, o de bromo:

$$Cl{-}Cl \xrightarrow{\text{luz}} 2\ Cl\cdot$$

Las reacciones homolíticas (también llamadas radicalarias) pueden ser tanto de ruptura como de formación de un enlace, como al combinarse dos radicales, o al reaccionar un radical y una molécula para dar un nuevo radical y una nueva molécula, veamos ejemplos en la página siguiente.

$$Cl\cdot + \cdot CH_3 \rightarrow Cl–CH_3$$

$$Br\cdot + H–CH_3 \rightarrow Br–H + \cdot CH_3$$

Reacciones heterolíticas (hetero-lisis = diferente-ruptura):

Estas reacciones *involucran iones*. Un ejemplo clásico es la formación de dos iones a partir de una molécula de halógeno:

$$:\ddot{\underset{..}{Cl}}–\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Cl}}^{+} + :\ddot{\underset{..}{Cl}}:^{-}$$

Las reacciones heterolíticas son también llamadas *polares*. También en este caso puede tratarse de ruptura o formación de enlaces. La gran mayoría de las reacciones que incluye esta obra, son heterolíticas.

ii) **Según la relación existente entre los reactivos y los productos de la reacción:**

Pueden clasificarse en tres subgrupos: *de adición*, *de eliminación* y *de sustitución*.

Reacciones de adición:

Son aquellas en las cuales todos los átomos de los reactivos van a formar parte de un único producto. Uno de los reactivos (al que podemos llamar *sustrato*) debe contener un enlace doble, o uno triple:

$$H_2C{=}CH_2 + Cl_2 \longrightarrow H_2C(Cl)–CH_2(Cl)$$

Reacciones de eliminación:

Son conceptualmente opuestas a las de adición. En este tipo de reacciones, a partir de un compuesto y generalmente por acción de un segundo reactivo, se

produce la pérdida de los átomos equivalentes a una molécula pequeña, y la formación de un nuevo producto, insaturado (con enlace doble o triple):

Cl, H, H, H, H, H + HO^- ⟶ $H_2C{=}CH_2$ + Cl^- + H_2O

Reacciones de sustitución:

Son las que involucran dos reactivos de los cuales uno es el sustrato, y el otro es una molécula o ión generalmente pequeño (el que sustituye); los cuales forman otra molécula y otra entidad pequeña (molécula o ión) (la cual es desplazada). En el ejemplo, el ion Cl^- es sustituído por el nucleófilo HO^-.

Cl, H, H, C—CH_3 + HO^- ⟶ H, H, C—CH_3, HO + Cl^-

iii) **Según el comportamiento eléctrico del reactivo:**

Esta clasificación involucra dos grupos de reacciones: las *nucleófilas* (o *nucleofílicas*) y las *electrófilas* (o *electrofílicas*).

Reacciones nucleofílicas:

Un nucleófilo reacciona con el sustrato (electrofílico) –que puede ser un catión, o una molécula que contiene un átomo con carga parcial positiva, generalmente de carbono–. Las reacciones nucleofílicas más generales son la *adición nucleofílica* y la *sustitución nucleofílica*, veamos los ejemplos sencillos representados en la página siguiente:

Una adición nucleofílica: $HO:^- + O=C=O \longrightarrow O=C(OH)(O:^-)$

Una sustitución nucleofílica: $H_2N:^- + H_3C-Cl \longrightarrow H_2N-CH_3 + Cl^-$

Reacciones electrofílicas:

Un electrófilo reacciona con el sustrato (nucleofílico) (es decir, una molécula, o un ion, que tiene electrones en un orbital accesible). Las reacciones electrofílicas más generales, son la *adición electrofílica* y la *sustitución electrofílica.*

Veremos las adiciones electrofílicas cuando estudiemos los alquenos.

Además, estudiaremos las sustituciones electrofílicas en la sección dedicada a los hidrocarburos aromáticos.

Otras reacciones importantes:

Reacciones ácido-base:

Éstas, son las reacciones orgánicas más rápidas, son prácticamente instantáneas. Cualquier otra de las reacciones vistas requiere, para llevarse a cabo, una correcta orientación (posición) de las moléculas reaccionantes en el momento de la colisión entre ellas, para que la reacción tenga lugar; de otra manera el choque será elástico (producirá el rebote) e improductivo. Por tal motivo, las reacciones orgánicas de las clases vistas requieren un tiempo para completarse, que puede variar desde minutos hasta días, según sea el caso. En las reacciones ácido-base el protón puede alcanzar fácilmente el par de electrones no compartido de una base, aunque su ingreso esté dificultado por la existencia de grupos voluminosos cercanos al centro básico.

Reacciones redox orgánicas:

Obviamente el sustrato orgánico tiene que tener la posibilidad para oxidarse o para reducirse (esto es, debe tener al menos un átomo que pueda oxidarse o

reducirse). El reactivo (oxidante o reductor) en general es un compuesto inorgánico, como por ejemplo $KMnO_4$, CrO_3, H_2O_2, $LiAlH_4$, o $NaBH_4$. Estas reacciones se pueden realizar en diferentes medios: ácido, neutro o básico, dependiendo de las características de estabilidad del reactivo.

La ecuación correspondiente a la reacción considerada, se resuelve mediante la aplicación del método del ion-electrón. Para ésto, se debe conocer el número de electrones que debe intercambiar el sustrato orgánico en la reacción, lo cual se averigua calculando los *estados de oxidación inicial y final* del átomo que experimentará el proceso redox. Por ejemplo:

$$O{=}CH_2 + MnO_4^- \longrightarrow$$

Propondremos al ácido metanoico como producto de la oxidación del metanal, realizando la reacción en medio ácido. El número de oxidación del C en el metanal, es 0; en el ácido metanoico es +2. Luego:

$$5\,[\,O{=}CH_2 + H_2O \rightleftharpoons H\text{-}C({=}O)OH + 2\,H^+ + 2\,e^-\,]$$

$$2\,[\,MnO_4^- + 8\,H^+ + 5\,e^- \rightleftharpoons Mn^{+2} + 4\,H_2O\,]$$

Por último, sumaremos las hemirreacciones para obtener, como es usual, la ecuación equilibrada.

Los cambios energéticos durante las reacciones

Otra manera de definir la Química es "*la parte de la ciencia que se ocupa de la formación y ruptura de enlaces entre los átomos, para producir nuevas moléculas*". En esta sección revisaremos los conceptos y principios generales relacionados con esta definición, más relevantes para el desarrollo de nuestro Curso.

Equilibrio químico

El grado de avance de una reacción al llegar al estado de equilibrio dinámico, depende de la constante de equilibrio de la reacción, K. Para una reacción *bimolecular* (reacción que involucra el choque de dos moléculas) como la siguiente

A + B ⇌ C + D K es: **K = [C] [D] / [A] [B]**

Los corchetes simbolizan las *concentraciones molares* de los compuestos que toman parte en la reacción, medidas luego de llegar al equilibrio; que se expresan en moles por litro de solución.
Cuanto mayor el valor de K, será también mayor el grado de avance de la reacción (la cantidad de los productos formados).
Cuando los productos de la reacción (luego de terminada ésta) están a la misma temperatura y presión que los reactivos antes de la reacción, se cumple que

$$- \ln K = -2{,}303 \log K = \Delta G / RT$$

Donde **ΔG es el cambio de energía libre para la reacción a T y P constantes**, R es la constante de los gases y T es la temperatura absoluta. Podemos comprobar que, si ΔG = 0, entonces K = 1. Significa que para la reacción anterior, si se parte de concentraciones iguales de A y B, sus concentraciones disminuirán y las de C y D aumentarán hasta que todas las concentraciones sean iguales.
Si ΔG < 0, entonces K es mayor a 1 y en el equilibrio las concentraciones de C y D serán mayores que las de los reactivos; mientras que si ΔG > 0, K < 1 y las concentraciones de los productos en el equilibrio, serán menores que las de los reactivos.

ΔG es una función definida por la expresión

$$\Delta G = \Delta H - T\,\Delta S$$

Donde **ΔH es la variación de entalpía** (o sea, el calor liberado o absorbido durante una reacción que se produce a P y T constantes); **ΔS es el cambio de entropía**, y **T es la temperatura absoluta**. O sea, que la máxima cantidad de un producto que puede formarse en determinadas condiciones de reacción, está gobernada ***únicamente por las relaciones de energía*** *entre el estado inicial y el estado final del sistema* que reacciona.

Es ***muy probable*** *que ocurra una reacción, si* ***la entalpía del sistema que reacciona puede disminuir*** por el desprendimiento de calor. Se puede considerar que la entalpía está en las energías de los enlaces de la molécula (Tabla 4). Si la suma de las energías de enlace de los productos es menor que la suma de energías de enlace de los reactivos, se desprende calor; y en consecuencia se produce un descenso de la entalpía del sistema que reacciona.

El valor ΔH para una reacción química se define como “la entalpía en el estado final, menos la entalpía en el estado inicial”. Entonces, cuando se desarrolla calor, ΔH es negativo.

Enlace	E (kcal/mol)	Enlace	E (kcal/mol)
Cl—Cl	58	C—O	84
Br—Br	46	$H_2C{=}O$	164
I—I	36	R-C(H) =O	171
H—H	104	$R_2C{=}O$	174
H—Cl	103	N—H	93
H—Br	88	C—N	70
H—I	71	C=N	147
C—H	99	C—Cl	79
C—C	83	C—Br	66
C=C	147	C—I	57
C≡C	194	O—O	33
O—H	111	N—N	38

Tabla 4. *Energías de enlace empíricas* [2]

La variación de entalpía ΔH no es la única variable que opera sobre una reacción. Determinados procesos naturales se efectúan espontáneamente en sentido directo (de izquierda a derecha) pero no en sentido inverso. Por ejemplo, el calor pasa de un punto más caliente a otro más frío; o, un gas fluye desde donde está a mayor presión hasta una menor presión. Se puede proponer que los sistemas tienden a un estado de mayor probabilidad. *Para expresar esta idea en forma cuantitativa se introduce el concepto de* ***entropía, S***. Puede definirse como *la probabilidad de la existencia de un estado determinado*. Si un sistema puede estar en dos estados A y B, y A es más probable que B, el estado A tiene mayor entropía que el B. Cuando un proceso se produce con aumento de entropía, hay allí una fuerza motriz que hace que el proceso sea espontáneo.

Entonces, la dirección en que se produce una reacción, está determinada por dos parámetros: a) **la capacidad de lograr un estado de menor entalpía**. b) **la tendencia a lograr un estado de mayor entropía**. Ambas variables se relacionan, como hemos visto, por medio de la función de estado llamada **"energía libre", G**. Más arriba hemos definido el cambio de energía libre a temperatura y presión constantes.

"Las reacciones son espontáneas cuando hay una disminución de energía libre"

Pero lo anterior no implica que una reacción espontánea llegue a completarse, o que no. El grado hasta el cual la reacción avanza hacia la formación de los productos, depende de la constante de equilibrio de la reacción, K.

También debemos poner énfasis en que *no hay una relación directa* entre el *cambio en energía libre* y la *velocidad de reacción*. Veamos ejemplos: la reacción

$$2\ NO_2 \rightarrow N_2O_4$$

es muy rápida a temperatura ambiente, aunque su Δ*H* es relativamente pequeño (Δ*H* = –14,6 Kcal, solamente).

Por otra parte, la reacción

$$H_2 + O_2 \rightarrow 2\ H_2O$$

es extremadamente lenta, pero su ΔH = –56,6 Kcal.

Una reacción puede (y debe) ser suficientemente rápida para ser aplicable, pero no tan rápida que sea incontrolable. Por otro lado, un compuesto orgánico, o una mezcla de compuestos pueden *experimentar diversas reacciones* termodinámicamente posibles. Los productos que se formen en mayores proporciones serán *los que provengan de la reacción más rápida*; no tienen necesariamente que ser los de la reacción cuya constante de equilibrio sea más alta.
Igualmente, suele ser posible realizar una reacción conveniente (o inhibir una que sea inconveniente) recurriendo al empleo de catalizadores.

Cuando las moléculas reaccionan, tienen que colisionar mutuamente y, en general, en el momento del choque las moléculas tienen que tener ciertas orientaciones, es decir que las moléculas tienen que chocar mediante sus centros reactivos. Cualquier otra orientación en el espacio para una o las dos moléculas, hará que reboten y se separen sin haber tenido cambios. En el momento de un choque que conduzca a la reacción, los enlaces deben estirarse y las moléculas tienen que asumir un estado reactivo para que puedan formarse enlaces nuevos; y para que este cambio pueda ocurrir (que la molécula tome un estado reactivo), se le debe entregar energía. *Esta energía es la* ***energía de activación***, E_a , *de la reacción*. El estado reactivo se llama *"**estado de transición**" **(E.T.).*** **C**uando este estado es alcanzado, pueden reordenarse sus átomos para formar los nuevos productos, o bien, volver al estado original, en ambos casos con desprendimiento de energía. Estas situaciones se suelen representar mediante gráficos en dos dimensiones, ubicando las **energías en el eje de ordenadas** y en **el de abscisas, los cambios en las relaciones espaciales** que se producen a medida que las moléculas se acercan, originan el E.T. y finalmente se separan formando las

moléculas de productos. Estos cambios se llaman "**coordenada de reacción**", nombre que incluye una variedad de cambios espaciales posibles.

El gráfico de la Figura 19 corresponde a la reacción

$$\mathbf{A + B \rightleftharpoons C + D}$$

que, como se ve, se produce con liberación de energía, siendo entonces una reacción espontánea.

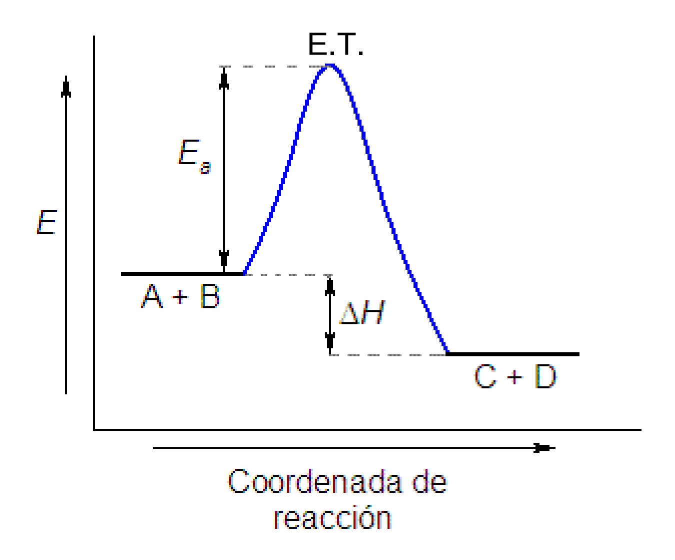


Figura 19. Cambios de energía durante una reacción espontánea

La **energía de activación** es la mínima energía necesaria para formar, a partir de los reactivos, la estructura de mayor contenido energético de todas las correspondientes a la reacción que se considera. Esta estructura de máxima energía es el "**estado de transición**", también llamado "**complejo activado**".
Cada reacción tiene su propia energía de activación y su propio cambio de energía libre. *La reacción con E_a más baja es la más rápida*, ya que hay más moléculas con suficiente energía cinética para producir el complejo activado (a cualquier temperatura) que para una reacción con E_a mayor. En general, cuando se necesita bajar la E_a se utiliza un catalizador, que es un compuesto

que participa en la reacción, pero se recupera inalterado al final de la misma. La posición del equilibrio al final de la reacción (cuando la composición de la mezcla ya no cambia) depende del cambio de energía libre, predominando los productos con menor energía libre.

Al leer el gráfico de derecha a izquierda, vemos la reacción inversa:

$$\mathbf{C + D \rightleftharpoons A + B}$$

para la cual tenemos una energía de activación mayor (en el gráfico de la página anterior es $E_a + \Delta H$).

Si la energía promedio de las moléculas de producto es suficiente para que una porción de ellas alcance el E.T., la reacción "inversa" también ocurrirá, y ambas reacciones llegarán a un equilibrio. *Si no*, se acumularán las moléculas de producto, y la reacción directa puede llegar a completarse.

Pero si existiera más de una reacción posible entre dos reactivos **A** y **B**: por una parte, la energía de activación de cada una de ellas sería diferente, y por otra, también lo será la entalpía de los productos de esas reacciones (**C+D**, y **E**, ver la Figura 20)**.**

$$\mathbf{A + B \rightleftharpoons C + D}$$

$$\mathbf{A + B \rightleftharpoons E}$$

Como vimos, se produce más rápido la reacción que necesita una energía de activación menor (en el gráfico siguiente, E_a'): Se dice que existe un "**control cinético**".

Podría también ocurrir que *ambos* estados de transición (correspondientes a ambas reacciones) pudieran ser alcanzados por cierto número de moléculas; entonces ambas reacciones serían posibles. Si la mezcla de reacción (**A+B**) se mantuviera a una temperatura relativamente elevada durante un tiempo prolongado, los productos **C**+**D** podrían alcanzar la energía necesaria para revertir su formación (en el gráfico, $E_a' + \Delta H'$), y una vez nuevamente transformados en **A**+**B**, eventualmente podrían alcanzar el estado de transición (E.T.") para su transformación en **E.** *Las moléculas de **E** no podrían revertir su*

formación (su energía promedio no es suficiente), por lo cual **E** sería el producto en estas condiciones. Esta situación se conoce como "**control termodinámico**": se forma el producto más estable.

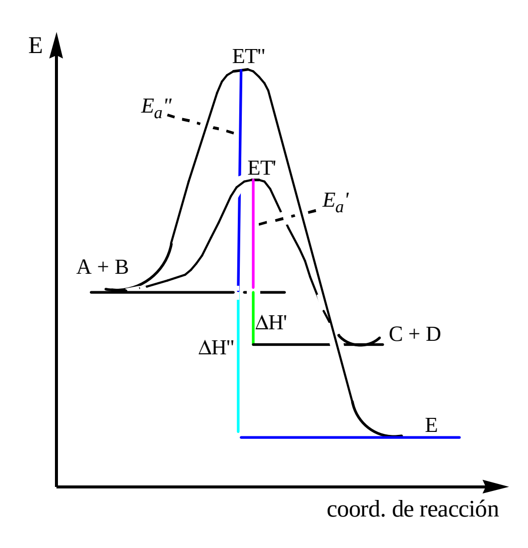


Figura 20. Cambios de energía en reacciones que compiten

La mayoría de las reacciones químicas ocurren mediante **etapas consecutivas**, lo cual significa que, para completarse, necesitan pasar por **más de una etapa**. *El conjunto de etapas, debidamente estudiadas, individualizadas y comprobadas, constituye el* ***mecanismo de la reacción***. Las especies que son el producto de alguna de estas etapas y que se consumen en una etapa siguiente, son los *intermedios de reacción*. Un *intermedio de reacción* (o simplemente *intermedio*, o *intermediario*) es una especie química, habitualmente de baja estabilidad, que aparece y posteriormente desaparece en el mecanismo de reacción. Los intermedios de reacción suelen tener una vida corta y rara vez se pueden aislar.

Un ***intermedio de reacción*** **no es** un ***estado de transición***. Un *intermedio* es una *entidad* o *especie*, neutra, iónica o radicalaria (por ejemplo, en la Figura 21, *Int 1*). Un *estado de transición* (o *complejo activado*), recordemos, es un *arreglo*

de los átomos de las moléculas reaccionantes (*E.T. 1* en la Figura 21) o de los átomos del intermedio que lo origina (*E.T. 2* en la Figura 21). Tiene un máximo

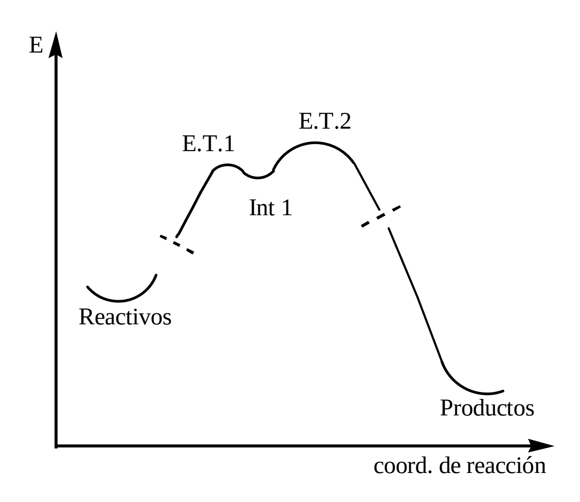


Figura 21. Cambios de energía en una reacción con un intermedio

de energía y su estructura es similar, por un lado, a la de las entidades que lo originan, y por el otro, a la de las entidades que se producen a partir de él (que podrían ser un *intermedio* de la reacción, o los *productos* de la reacción).

CAPÍTULO 4

ISOMERÍA

La ***isomería*** es una parte de la Química Orgánica, que estudia las relaciones entre las estructuras de *diferentes compuestos que tienen igual fórmula molecular*, a los que llamamos ***isómeros*** (del griego *isos-meros*: igual forma).
Previamente al desarrollo del tema, recomendamos repasar las formas de representación de moléculas orgánicas que usaremos durante todo el curso (*Capítulo 1*, sección "*¿Cómo representamos las moléculas orgánicas?*").
Comenzaremos el estudio de la isomería definiendo algunos términos para expresar conceptos con precisión.

Definiciones

Llamaremos ***composición*** al número y clase de átomos que forman una molécula. Así, diremos que "si dos moléculas diferentes tienen la misma composición, los respectivos compuestos son isómeros".

Denominaremos ***constitución*** al orden en que se presentan unidos los átomos en la molécula que se considera. Por ejemplo, en el etanol es H_3**C–C**H_2**–O**H ; mientras que en el metoximetano es H_3**C–O–C**H_3 . Ambos difieren en su constitución.

Definiremos como ***configuración*** a la distribución espacial de los átomos que forman una molécula.

Finalmente, llamaremos ***conformación*** a cualquiera de las *teóricamente infinitas disposiciones de los átomos* de una molécula, en general originadas

por el giro de uno de los átomos de un enlace simple, con respecto al otro átomo de ese enlace. Abordaremos las conformaciones cuando hayamos examinado los diferentes tipos de isomería.

Clasificación de la Isomería

Cuando los isómeros *difieren en la constitución*, se origina la llamada ***isomería constitucional,*** *o* ***plana.***
Cuando isómeros *de igual constitución difieren en su configuración*, se origina la ***isomería configuracional****, o* ***estereoisomería****.*

Isomería constitucional o plana

Distintos compuestos *de igual composición pero diferente constitución*, son ***isómeros constitucionales***, o ***isómeros planos***. Hay cuatro clases de isomería constitucional: la *isomería de cadena*, la *isomería de posición*, la *isomería de función* y la *tautomería*. Veamos en qué consisten.
En los ejemplos siguientes, aconsejamos que representes las estructuras de los isómeros dados, e investigues si existen, o no, más isómeros.

Isomería de cadena

La diferencia entre las estructuras de los *isómeros de cadena* está en el *orden* en que se unen los átomos de C en las cadenas carbonadas respectivas. Consideremos los siguientes ejemplos:

a. Hexano, 2-metilpentano, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano.
b. Ciclohexano, 1-hexeno, metilciclopentano.
c. 3-Etilpentano, 3,3-dimetilpentano.

Isomería de posición

Los *isómeros de posición* tienen igual cadena, y se diferencian en el *lugar* de la misma en que contienen un mismo grupo funcional o sustituyente, o bien un enlace doble o triple. Algunos ejemplos de este tipo de isomería son:

a. 1-Hexino, 2-hexino.
b. 2-pentanona, 3-pentanona.
c. 1-Clorociclohexeno, 3-clorociclohexeno.
d. 2-metilciclopentanol, 3-metilciclopentanol.
e. 1-Cloro-2-metilpropano, 2-cloro-2-metilpropano.

Isomería de función

Los *isómeros de función* se diferencian en el *grupo funcional que presentan*; es decir que los mismos átomos están formando parte de distintas funciones químicas, en los diversos isómeros de esta clase:

a. Butanal, butanona.
b. 5-Hidroxi-2-pentanona, ácido pentanoico.
c. 3-Aminopentanal, pentanamida

Tautomería

La **tautomería** difiere de los otros tipos de isomería constitucional vistos, en que *en este caso* se trata de una relación entre isómeros *que están en equilibrio*; es decir, *se interconvierten continuamente,* están los dos presentes, *en todo momento.* Si bien existen distintas clases de tautomería, la más común interconvierte un aldehido, o una cetona, con un enol (un alcohol en el cual el grupo HO– está unido a uno de los átomos de C de un enlace doble):

En general, el aldehido (o cetona), que se denomina *forma ceto*, es mucho más abundante en el equilibrio que el enol, llamado *forma enol o enólica.*

En este tipo de tautomería, llamado *tautomería cetoenólica*, se pone en juego un átomo de H unido a un C vecino al grupo carbonilo. El C vecino se llama "carbono alfa" (C-α), y el H unido a él, "hidrógeno alfa" (H-α).

Al generarse el enol, el H-α cambia de ubicación uniéndose al O, y el par de electrones que unía el H-α al C-α forma un doble enlace C=C:

Forma ceto Forma enol

El átomo de H móvil es débilmente ácido, tanto en la estructura ceto como en la enol; entonces ionizamos estas estructuras, y atendemos a la estructura del anión:

En ambos casos se forma el mismo anión, por ésto las formas *ceto* y *enol* están en equilibrio.

De entre otras clases de tautomería, más adelante veremos la *tautomería cadena-anillo* (principalmente en hidratos de carbono).
Un ejemplo sencillo de esta tautomería es

Hidroxialdehído hemiacetal

Isomería configuracional o estereoisomería

Compuestos *con iguales composición y constitución pero diferente configuración*, son ***estereoisómeros*** o ***isómeros configuracionales***. Hay dos clases de estereoisomería, la ***isomería geométrica*** y la ***isomería óptica***.
Veamos qué es cada una.
Nuevamente, representa las estructuras de los isómeros dados, e investiga si existen o no más isómeros para cada ejemplo.

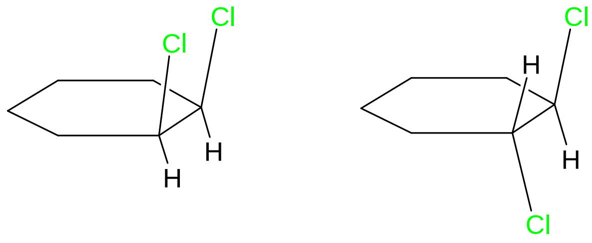
Isomería geométrica

Al explicar la formación de los enlaces π, establecimos (Capítulo 2, sección "Formación de enlaces covalentes entre átomos de carbono") que cuando se forma un orbital molecular π aparece una región rígida en la molécula, el enlace C=C. También aparece una región rígida cuando hay un anillo en la molécula.
De modo que cuando en un esqueleto carbonado hay un enlace doble, los dos átomos que lo forman (que están hibridados sp^2), y los cuatro átomos unidos a ellos *se ubican en el mismo plano*, y sin posibilidad de que alguno de los átomos de C del enlace doble gire respecto del otro. Esta característica del enlace doble es una causa de isomería geométrica, siempre que cada carbono

del enlace doble tenga unidos dos grupos diferentes. Por ejemplo en el 1,2-dicloroeteno ambos sustituyentes de los átomos de C pueden disponerse de dos maneras:

trans-1,2-dicloroeteno *cis*-1,2-dicloroeteno

Notemos que los nombres de ambos 1,2-dicloroetenos se diferencian en el prefijo (*cis* significa “del mismo lado” y *trans* quiere decir “de lados opuestos”). Estos prefijos pueden usarse solamente cuando algún sustituyente sobre un C del enlace doble sea similar al del otro C, como en el ejemplo anterior, o como en 1,2-dicloropropeno, o en 2-bromo-3-cloro-2-buteno (intenta representar las estructuras de ambos isómeros para cada ejemplo nombrado).
Pero si *aun uno* de los C del enlace doble tuviera *los dos sustituyentes iguales*, esta molécula no tendría isómero geométrico.
Si tuviéramos una molécula cíclica disustituida, podemos también reconocer los isómeros *cis* o *trans*:



cis- y *trans*-1,2-diclorociclohexanos

Los isómeros geométricos tienen diferentes propiedades físicas (diferentes P.E., P.F., polaridad, densidad, solubilidad, etc.). Tienen propiedades químicas (posibilidades de reacción con otros compuestos) similares, ya que sus estructuras son diferentes: reaccionan con los mismos reactivos, pero en ciertos casos con diferente velocidad; en sistemas biológicos, la diferencia de velocidad puede ser muy grande.

Utilización de la Regla de la Secuencia

En caso que no hubiera sustituyentes similares para expresar la relación de ubicación de los mismos, como por ejemplo para el *ácido 3-cloro-3-hidroxi-2-metil-2-propenoico*, no se puede usar el sistema "*cis- trans-*" por lo que se utiliza otro, llamado "de la Regla de Secuencia" que es muy general, y se puede aplicar *a todos* los ejemplos.

Este sistema selecciona uno de los dos sustituyentes unidos a cada C del enlace doble. La prioridad de los sustituyentes es asignada ***según el número atómico*** del átomo directamente unido al C del enlace doble. Al representar el ácido 3-cloro-3-hidroxi-2-metil-2-propenoico, vemos que tiene dos isómeros geométricos:

HO COOH Cl COOH

Cl CH_3 HO CH_3

En el isómero de la izquierda, el C3 tiene dos sustituyentes, –**C**l y –**O**H.

El Cl tiene mayor número atómico que el O, por lo tanto es el que se selecciona.

Repitiendo el procedimiento en el C2, vemos que está unido a los "sustituyentes" –**C**H_3 y –**C**OOH. En este caso ambos grupos unidos al C2 tienen el mismo elemento directamente unido (**C**), y la comparación entre ellos no define. Se continúa entonces la comparación hacia los átomos unidos a su vez (hacia afuera):

El grupo COOH contiene un enlace doble C=O, el cual, para aplicar esta Regla de Secuencia se considera como formado por ***dos* enlaces simples**: O–C–(O) (entre paréntesis, el átomo "duplicado"). Así, el grupo –COOH se contabiliza como formado por el C central unido a ***tres*** oxígenos.

Entonces, para definir la selección entre los dos grupos unidos al C2, comparamos la estructura de cada uno:

C2) C_{CH3} (H, H, H) (el C del metilo está unido a tres H)

C_{COOH} (O, O, O) (el C del carboxilo se considera unido a “tres” O)

Si los grupos sobre cada uno de los C fueran diferentes, los átomos directamente unidos se organizan, dentro del paréntesis, comenzando por el de mayor número atómico y disminuyendo.

Al comparar los primeros términos, se comprueba que el O tiene mayor número atómico que el H, entonces el O es el seleccionado y, por consiguiente, el COOH es seleccionado. Entonces:

Según como estén ubicados estos grupos, se asignan los prefijos **Z–** **(**del alemán: *zusammen* = juntos) o **E**– (*entgegen* = opuestos).

Trata de asignar de esta manera los prefijos de configuración, a ambas estructuras representadas en la página anterior. Si la comparación de los primeros términos no define, se comparan los segundos, los terceros, etc., hasta asignar el grupo de mayor prioridad en ambos C del enlace doble.

Veamos otro ejemplo, que sirva para poner de manifiesto los “prejuicios”: ¿Cuál es la configuración del siguiente ácido insaturado? (“insaturado” significa: con algún enlace doble o triple):

H_3C COOH

H CH_2F

Resulta sencillo asignar la prioridad a los grupos unidos al C3, pero no la de los grupos del C2:

$C(CH_2F)$ (F, H, H)

C(COOH) (O, O, O)

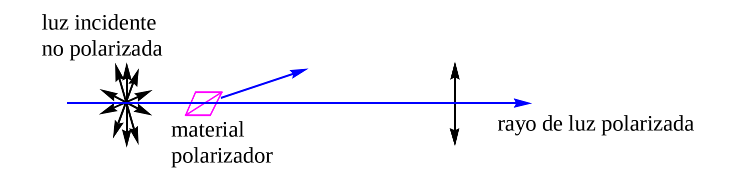
Aunque haya tres oxígenos, el F tiene mayor número atómico que el O, por consiguiente es el seleccionado. Luego, $–CH_2F$ es seleccionado, frente al grupo –COOH. La configuración es, entonces, ***E- .***

Isomería óptica

El segundo tipo de estereoisomería lleva este nombre debido a que los diferentes isómeros ("ópticos") se comportan de diferente manera frente a la luz que ha sido sometida a un proceso llamado "polarización".

Luz polarizada

Un rayo de luz ***polarizada en el plano*** se diferencia de uno de luz ordinaria, en que en el segundo caso las ondas de la luz se propagan "vibrando" en los ***infinitos*** planos que contienen al rayo, en cambio la luz polarizada se propaga "vibrando" en ***uno*** de los planos posibles. La polarización de la luz es el resultado de la interacción entre la luz ordinaria y un material de estructura específica que hace de "tamiz", dejando pasar sin desviar la luz que vibra en uno de los planos, y desviando de la línea recta de propagación, la luz que vibra en todos los otros planos.

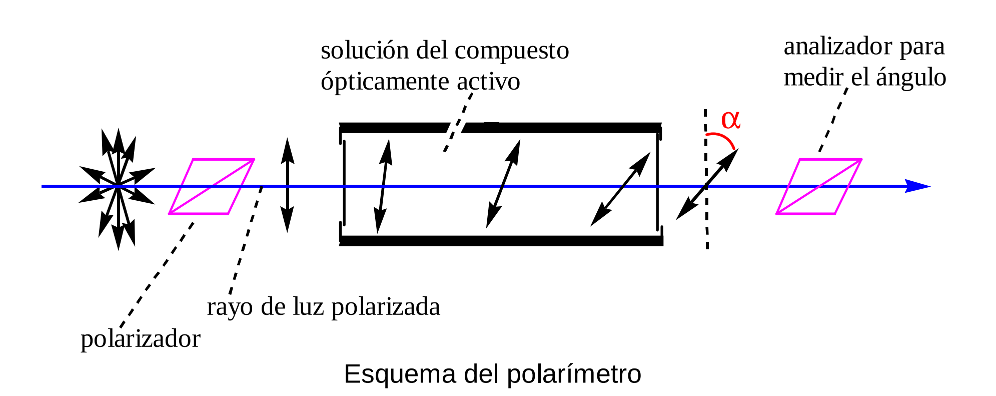


Entonces, cuando un rayo de luz (*monocromática* o sea de ***una*** *longitud de onda*) que ha pasado por un primer polarizador se enfrenta a un segundo polarizador, si la estructura de éste se encuentra paralela a la del primero, el rayo de luz polarizada pasará sin ningún cambio por el segundo polarizador. Pero si el segundo polarizador no estuviera paralelo al primero, la luz polarizada por el primero será completamente desviada por el segundo, que no dejará pasar luz.

Cuando un rayo de luz polarizada incide sobre un compuesto que presenta isomería óptica, se produce un cambio en el plano de polarización de la luz. Se

dice que el compuesto en cuestión "*desvía el plano de la luz polarizada*", o bien, que "*es ópticamente activo*".

En general, cuando se usa el equipo de medición llamado "***polarímetro***", una solución del compuesto que presenta isomería óptica se interpone en el rayo de luz polarizada. A medida que el rayo progresa atravesando la solución, el plano de polarización de la luz experimenta una desviación progresiva; y cuando la luz abandona la solución, el plano de polarización ha cambiado respecto al plano incidente en un cierto ángulo α que se mide y se expresa como "***poder rotatorio específico***" $[\alpha]_D$ del soluto. La letra "D" en el subíndice alude a la luz monocromática de sodio (amarilla) que generalmente se emplea en los polarímetros (es la misma luz amarilla que se usa para la iluminación ciudadana).



Esquema del polarímetro

Quiralidad

Los compuestos ópticamente activos deben esta propiedad a la existencia de ***quiralidad*** en sus moléculas. La *quiralidad* es la propiedad, o característica, de que *un objeto no se pueda superponer con su imagen en el espejo.* Tenemos bien "a mano" un claro ejemplo de objetos *quirales* (nuestras manos). Si las enfrentamos, guardan una relación de "objeto" a "imagen en el espejo". Pero si las ponemos paralelas (por ejemplo ambas palmas hacia abajo) ***no podemos superponerlas*** (la posición de los dedos no coincide). *Ésta es la prueba indudable de que los objetos en cuestión son diferentes*. Si nosotros

pudiéramos superponer (hacer coincidir) exactamente el *objeto* con su *imagen en el espejo*, significaría que el objeto y la imagen son exactamente iguales.

"Una molécula quiral no es superponible con su imagen especular"

La *quiralidad* aparece en las moléculas por varios motivos, de los cuales el más frecuente, y por eso importante, es la existencia de un *átomo "asimétrico"* (también llamado "estereogénico"). Tal átomo ***tiene cuatro sustituyentes diferentes***. En general, el átomo asimétrico más común es el de C, pero puede haber otros, por ejemplo N, la única condición es que pueda formar cuatro enlaces, y que esté unido a cuatro grupos diferentes. El átomo asimétrico se suele denotar mediante un asterisco (por ejemplo, C*).

Veamos ahora si dos moléculas que son imágenes en el espejo, ***son** o **no** diferentes* (Figura 22).

Las moléculas representadas, **I** y **II**, que son imágenes en el espejo, claramente tienen la misma constitución. Si las estructuras **I** y **II** fueran iguales, se deberían superponer.

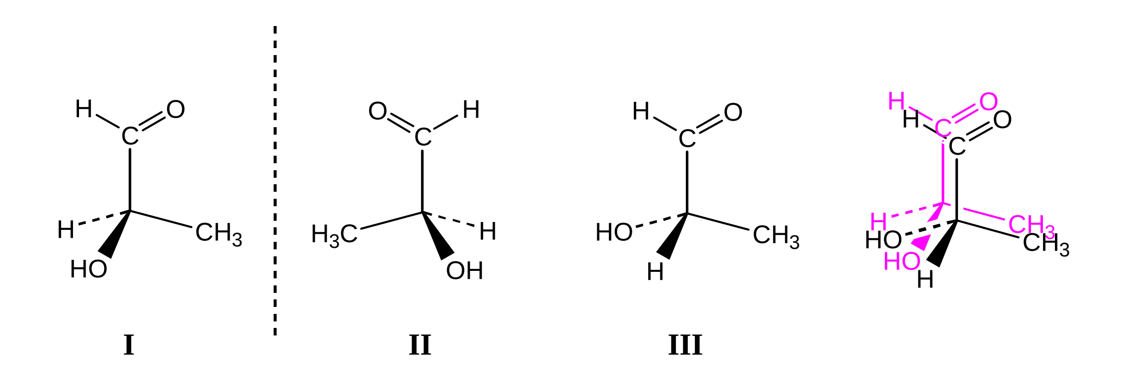


Figura 22. Imágenes de 2-hidroxipropanal en el espejo, y su prueba de superposición

Si fueran diferentes, **serían quirales**: no se podrían superponer. Si giramos **II** 180º alrededor del enlace vertical, obtenemos **III (**o sea que **III** es igual a **II**).

Cuando intentamos superponer **III** (que es igual a **II**) con **I**, comprobamos que *no es posible*. Difieren en su configuración. Estos isómeros, que *son objeto e imagen en el espejo, no superponibles,* se denominan **enantiómeros**.

Para nombrarlos, como a los dos les asignaríamos igual nombre ("2-hidroxipropanal"), debemos expresar su configuración en cada caso. Hay dos sistemas para hacerlo:

- La **nomenclatura de configuraciones según Fischer**, que define la configuración de la molécula completa, y
- La **nomenclatura de configuraciones según Cahn, Ingold y Prelog** (llamada también **"de la Regla de la Secuencia"**).

Nomenclatura de configuraciones según Fischer

Este sistema de expresión de la configuración requiere que la estructura sea representada como si la molécula fuera plana. Tal representación se llama "fórmula de proyección" o "estructura de Fischer". Las fórmulas de proyección (en el plano) ***no se deben sacar del plano en que están. Únicamente pueden ser giradas 180º, en el plano.*** Los enlaces se dibujan horizontales y verticales: se entiende –por convención– que los grupos unidos *en forma horizontal* a partir del C asimétrico, ***se acercan*** al observador (se dirigen hacia adelante); mientras que los grupos unidos *verticalmente* al C asimétrico, ***se alejan*** del observador (se dirigen hacia atrás). Más aun, la molécula debe estar correctamente orientada para poder expresar su configuración según Fischer:

a) La cadena carbonada debe estar vertical,
b) El átomo de **C más oxidado**, debe estar en la mitad superior.

c) Entonces se lee la configuración de la molécula, en el C asimétrico más alejado del C1 (C uno): Si el grupo característico (en este caso el OH) está proyectado hacia la derecha, el símbolo de configuración es D-, y si lo está hacia la izquierda, el símbolo es L-.

Notemos que los símbolos **D-** y **L-** se aplican ***a la molécula en su totalidad*:**

H C O
H — OH
CH_3
D-2-hidroxipropanal

H C O
HO — H
CH_3
L-2-hidroxipropanal

Podría ser que hubiera *más de un átomo con el número de oxidación más alto* (más de un C más oxidado). En ese caso, se ve *en qué mitad está el C que tiene el número de oxidación que sigue* a los mayores. Considera por ejemplo este 3-hidroxi-1-butino:

CH_3
H — C — OH
C
|||
CH

¿Es D-? ¿Es L-?

Antes de progresar más en la nomenclatura de configuraciones, veamos cómo resolver algunas situaciones en la representación de estructuras:

¿Cómo llevamos un grupo "hacia atrás"?

Dada una molécula quiral con C asimétrico, podemos *demostrar* que **un** intercambio entre dos grupos transforma la molécula ***en su enantiómero*** (cambia la configuración del C asimétrico):

un intercambio rotación comparación

Por lo tanto, como un nuevo intercambio de grupos hará cambiar nuevamente la configuración, retornando a la original, basta con efectuar **dos** intercambios de grupos para obtener la molécula original, dibujada en una orientación alternativa. Procediendo de esta manera podemos ubicar el grupo deseado, arriba o abajo (posiciones que representan “atrás”) en uno de los intercambios; y luego realizar, necesariamente, el segundo.

¿Cómo transformamos una proyección de Fischer a perspectiva y viceversa?

Notemos que en el formalismo de Fischer se interpreta que dos de los cuatro grupos diferentes están hacia adelante, y los otros dos hacia atrás. Como observador de la segunda estructura, ves que los grupos H y OH se te acercan:

observador

Cambiando la posición de la molécula (también como observador debes cambiar tu ubicación) se puede obtener la representación en perspectiva, que tenga hacia adelante (cuña) y hacia atrás (trazos) los grupos que estaban hacia adelante en la fórmula de proyección; los otros quedan en el plano del papel.

Para realizar la transformación opuesta, partiendo de una fórmula en perspectiva busquemos un par de grupos que podamos reconocer como “horizontales” respecto del C asimétrico, teniendo cuidado de ubicarnos para observar la estructura, de modo que veamos que la cadena carbonada se desarrolla “hacia atrás”:

Nomenclatura de configuraciones según la Regla de la Secuencia

Este sistema de expresión de la configuración puede utilizarse ya sea que la estructura de la molécula se represente en perspectiva, o como proyección de Fischer. En una estructura en perspectiva, a partir del C asimétrico en general quedan ubicados dos grupos en el plano del papel, un tercero dirigido hacia delante y el restante hacia atrás.

La Regla establece que los grupos se priorizan, usando el mismo criterio que vimos al estudiar la isomería geométrica (*E*, *Z*); en este caso, *el grupo de menor prioridad debe quedar orientado hacia atrás, alejado del observador*; entonces con los tres restantes, se establece el orden de prioridades:

1º → 2º → 3º

resultando un giro que, si es horario (según las agujas del reloj) corresponde a la configuración ***R***, y si es antihorario, a la configuración ***S*** (Fig. 23). Los símbolos ***R*** o ***S*** se asignan a ***cada uno de los C asimétricos.***

(R)-2-hidroxipropanal

Figura 23. Procedimiento para la asignación de configuración

Moléculas con más de un carbono asimétrico

El número máximo de estereoisómeros posibles (**N**) aumenta en forma exponencial con el número de carbonos asimétricos, de acuerdo a la expresión:

$$\mathbf{N = 2^{n}}$$

donde n es el número de C asimétricos.

Sea una molécula con dos carbonos asimétricos, como la del 2,3,4-trihidroxibutanal. El número máximo de estereoisómeros posibles es $2^2 = 4$:

Podemos comprobar que los pares **I – II**, y **III – IV** son *pares de enantiómeros* (*difieren en la configuración de **todos** los C asimétricos*). Pero además, aquí aparece otro tipo de isómeros ópticos: los ***diastereoisómeros,*** *que tienen al menos un carbono asimétrico de igual configuración, y también al menos un carbono asimétrico de configuración opuesta.* Ambos pares **I – III** y **II – IV** son *pares de diastereoisómeros.*

Los compuestos **I** y **II** tienen el nombre trivial de *eritrosa*; mientras que **III** y **IV** se denominan *treosa.*

Configuración según Fischer

En el C3 (C* más alejado del C1):

- El grupo característico (OH) está proyectado hacia la derecha en los compuestos **I** y **III**, luego la configuración de **I** y **III** es D-.
- El grupo OH está proyectado hacia la izquierda en los compuestos **II** y **IV**, luego su configuración es L-.

Luego, los nombres son: (**I**) D-eritrosa; (**II**) L-eritrosa; (**III**) D-treosa y (**IV**) L-treosa.

Configuración según la Regla de la Secuencia

Veámosla en detalle. Se expresa para cada C asimétrico por separado; y cada C asimétrico se maneja como se vio en el caso más sencillo:

D-eritrosa:

H‑C=O — C1: (O, O, H)

C2) H—C—OH

H—C—OH — C3: (O, C, H)

CH_2OH

Confrontando C1 con C3, vemos que la primera comparación no define, pero sí la segunda (O > C). Luego el orden de prioridades es OH **>** C1 **>** C3 **>** H. Vemos que el H está proyectado a la izquierda (horizontal = adelante). Luego, hay que disponerlo arriba (atrás); no es conveniente abajo, porque podría ser complicado cambiar la disposición de la cadena C3-C4. Así, el primer

intercambio es entre el H y el CHO, quedando éste a la izquierda; y el segundo, entre el CHO y el OH:

H
HO—C—CHO
H—C—OH
CH_2OH

Los grupos priorizados se ordenan definiendo un giro horario; luego la configuración del C2 es ***R***.

Análogamente, para el C3:

C3)

H–C=O
H—C—OH
H—C—OH
CH_2OH

C2: (O, C, H)

C4: (O, H, H)

Prioridad: HO **>** C2 **>** C4 **>** H

En este caso conviene llevar el H abajo (atrás); se intercambia con el CH_2OH, y luego éste con el HO:

H–C=O
H—C—OH
HO—C—CH_2OH
H

Los grupos priorizados se ordenan definiendo un giro horario; luego la configuración del C3 también es ***R***.

El nombre del compuesto es: **(2*R*,3*R*)-2,3,4-trihidroxibutanal** (D-eritrosa).

Un caso particular se presenta cuando la molécula es simétrica, y puede ser dividida en dos mitades que son imágenes en el espejo:

COOH
H—OH
H—OH
COOH

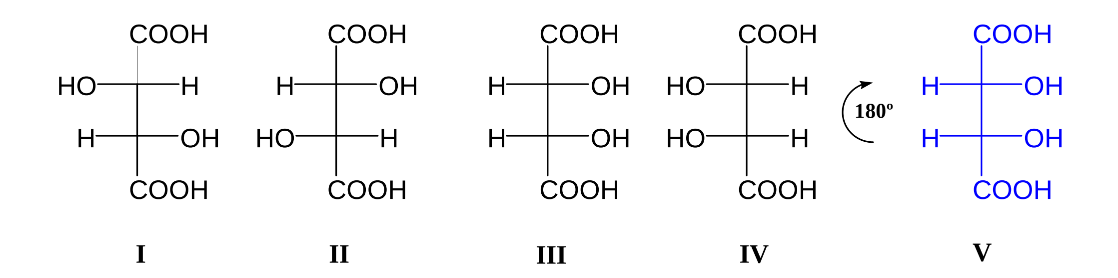


Figura 24. Estereoisómeros del ácido tartárico (2,3-dihidroxibutanodioico)

Claramente, se puede comprobar (Fig. 24) que los isómeros **I** y **II** son enantiómeros. Sin embargo, si al considerar la estructura **IV** la giramos 180º (el C4 quedará arriba y el C1 abajo) dando la estructura **V**, notemos dónde quedan proyectados los grupos OH. Al comparar las estructuras **V** y **III**, podemos comprobar que son superponibles. Es decir que son iguales. Por lo tanto, las estructuras **III** y **IV** corresponden a un único compuesto, y el número de estereoisómeros que tiene el ácido tartárico es ***tres***.

La estructura **III** (o la **IV**), es la de un isómero en el cual *la mitad inferior es imagen en el espejo de la mitad superior*, y esto es así porque tiene un ***plano de simetría interno*** en la molécula. Los estereoisómeros que presentan esta característica se denominan "*isómero meso*" o "*forma meso*". Por lo tanto, **I** es el ácido D-tartárico; **II** es el ácido L-tartárico, y **III** es el ácido *meso*-tartárico.

Propiedades de los enantiómeros y los diastereoisómeros

Podemos dividir los *estereoisómeros* en dos grupos: Los que *son enantiómeros*, y los que *no lo son*. Todos éstos últimos, son los *diastereoisómeros*. Es decir que, según un punto de vista abarcativo, también los isómeros *cis*- y *trans*- (o *E*- y *Z*-) son diastereoisómeros.

Los *enantiómeros* se diferencian *únicamente* en la configuración de su(s) centro(s) asimétrico(s). Por lo tanto las propiedades que no dependen de la

configuración, como la polaridad, el P.E., el P.F., la solubilidad en distintos solventes, la densidad, etc. son exactamente iguales para los dos miembros de un par de enantiómeros. Únicamente los diferencia el ***poder rotatorio específico*** [α_D], que tiene el mismo valor absoluto para ambos, difiriendo en el signo. Uno de los dos enantiómeros provoca el giro del plano de polarización de la luz, hacia la derecha (en sentido horario), entonces es *dextrógiro*, por lo que se le asigna, antes del nombre, el signo (+)- (o *d*-). El otro enantiómero desvía el plano de polarización hacia la izquierda, por lo cual es *levógiro*, indicándose con (–)- (o *l*-). Como ejemplos consideremos los ácidos tartáricos representados en la página anterior (estructuras **I**, **II** y **III**):

Ácido D-(–)-tartárico: [α_D] –12,7°
Ácido L-(+)-tartárico: [α_D] +12,7°
Ácido *meso*-tartárico: [α_D] 0°

El signo del poder rotatorio es ***independiente*** de la configuración D- o L-.

Cuanto a las propiedades químicas de los isómeros ópticos, si el reactivo es *aquiral* (es decir, no es quiral) ambos **enantiómeros** reaccionarán exactamente de la misma manera frente a tal reactivo (aquiral). Si el reactivo es quiral, uno de los enantiómeros reaccionará con él más fácilmente (más rápidamente) que el otro. Esta es la situación que se plantea cuando los enantiómeros toman parte en reacciones biológicas.

Los **diastereoisómeros**, en cambio, al no ser imágenes en el espejo, no tienen las mismas propiedades físicas (es decir, tienen diferentes P.E., P.F., polaridad, densidad, solubilidad en diferentes solventes, etc., y además diferente poder rotatorio específico en valor numérico, pudiendo ser de igual o distinto signo. En cuanto a las propiedades químicas, frente a reactivos aquirales reaccionan de la misma manera; pero con reactivos quirales lo hacen con distinta velocidad. Incluso, en algunos casos uno reacciona y el otro no, debido a que la diferencia de velocidades de reacción es muy grande.

Formación de compuestos con centro quiral

El caso más común consiste en la formación de carbonos asimétricos. Dado que un C asimétrico tiene cuatro sustituyentes diferentes, la forma usual de generarlo es partir de un sustrato que tenga tres grupos diferentes, unidos al átomo que se quiere hacer asimétrico. Además, ese sustrato tiene que ser capaz de reaccionar con otro grupo, de manera que éste quede unido como cuarto grupo diferente.
Veamos dos ejemplos:

- Reacción entre una cetona o aldehido (en que el grupo carbonilo C=O tiene al C con una carga parcial positiva, electrófilo) con un nucleófilo fuerte (ion cianuro **:**NC**:**$^{-}$, H_3C**:**$^{-}$ u otros carbaniones o reactivos equivalentes, ion hidruro H**:**$^{-}$, etc.):

- Un carbocatión, con un nucleófilo:

- Como tercera posibilidad, podría ser un alqueno (en el cual el enlace π es fácilmente atacado por un electrófilo, y luego por un nucleófilo), que debe tener tres grupos diferentes unidos al C que se desea hacer quiral.

En los tres casos el sustrato ***es plano en la zona reactiva*** (el átomo que se hará quiral es sp^2). Entonces, es *igualmente probable* que el grupo atacante se aproxime al átomo en cuestión, por cualquiera de las dos caras de la porción plana.

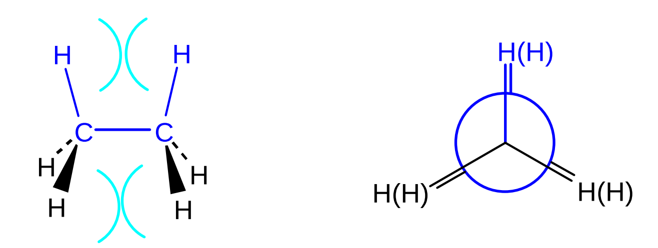
En consecuencia, se formará *igual número de moléculas* resultantes del ataque desde una cara, que desde la otra: es decir, se formará *igual número de moléculas de ambos enantiómeros* (una mezcla equimolecular**).**

Una mezcla equimolecular de dos enantiómeros recibe el nombre de **mezcla racémica**. Por separado, los enantiómeros tienen actividad óptica (de igual valor y de signo contrario). Pero en una mezcla equimolecular, se cancelan mutuamente, y entonces **la mezcla racémica no hace variar el plano de polarización de la luz.**

Conformaciones

Hemos definido inicialmente ***conformación*** como "cualquiera de las *teóricamente infinitas disposiciones de los átomos* de una molécula, en general originadas por el giro de uno de los átomos de un enlace simple, con respecto al otro átomo de ese enlace".

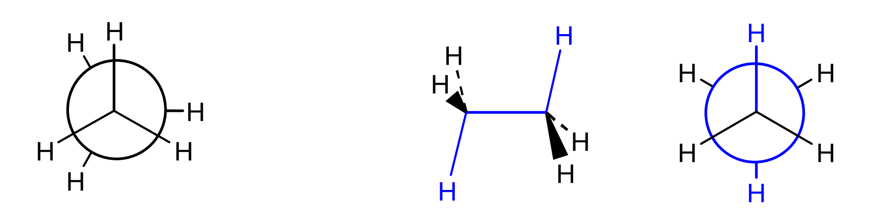
Tomemos un compuesto acíclico, por ejemplo el etano, en una conformación en la que los dos C estén en un mismo plano con dos H (cuatro átomos en total):



Conformación eclipsada

En esta conformación los H se hallan lo más cerca posible entre ellos, de manera que se interfieren por efecto de su volumen (recordemos la denominación de este tipo de interacción: “efecto estérico”). Llamamos a esta conformación “conformación **eclipsada**”. Esta conformación es la de mayor contenido de energía.

Al girar uno de los C respecto al otro, el resultado es que los H que se interferían ahora se alejan, entonces las sucesivas conformaciones son cada vez más estables porque el efecto estérico disminuye. Éstas son las “conformaciones **oblicuas**” (teóricamente infinitas). Los H se alejan, hasta que el ángulo descripto por el C que gira, respecto al otro es de 60º. En esta conformación, los H están lo más separados que les es posible, entonces se trata de la conformación *más estable* (llamada conformación **escalonada**, o **alternada**):



Conformación oblicua

Conformación escalonada o alternada

Las distintas conformaciones tienen, de acuerdo a sus estructuras, diferente contenido de energía, es decir, diferente estabilidad. La cantidad de cada una en una muestra del compuesto, es proporcional a su estabilidad. La alternada es la más abundante. La energía necesaria para convertir una conformación en otra es pequeña: unas 3 kcal/mol y por lo tanto la interconversión de conformaciones ocurre a temperatura ambiente.

Los compuestos cíclicos también adoptan numerosas conformaciones; similarmente a lo visto hasta aquí, predominan las más estables, que son las que tienen menor apiñamiento de átomos. Las veremos en detalle al estudiar los Hidrocarburos.

Problemas de aplicación

- De los siguientes compuestos, ¿cuáles presentan tautomería? Represéntala.
propanal ; metil fenil cetona ; 2,2,4,4-tetrametil-3-pentanona ; benzaldehido.

- Para los siguientes compuestos:
3-pentenal ; 2,3-diclorobutano ; 3-cloro-4-penten-2-ona ; 5-cloro-3-fenil-2-hexeno ; 1,2-dimetilciclopentano

a) Representa todos los estereoisómeros posibles.

b) Anota si tienen o no actividad óptica.

c) Asigna el nombre completo de cada uno, usando ambos sistemas estudiados.

CAPÍTULO 5

COMPUESTOS ORGÁNICOS PRESENTES EN LAS PLANTAS

Los vegetales, a diferencia de los animales, **biosintetizan** todos los compuestos necesarios para el correcto funcionamiento de su organismo, a partir de agua, dióxido de carbono, nutrientes del medio en que se desarrollan y, en general, luz solar.

Por lo tanto, cada vegetal es un refinado laboratorio de **síntesis** de compuestos orgánicos, que opera con *eficiencia máxima* con el *mínimo requerimiento energético*, y con la *máxima* ***selectividad*** de las reacciones para generar *únicamente* los compuestos necesarios. Cuando un sistema cumple estas condiciones, se dice que es **sustentable** (un sistema *sustentable* opera consumiendo *solamente* los insumos que requiere para producir *solamente* los productos necesarios, y en la cantidad necesaria)**.** Las plantas no producen compuestos que no necesiten, ni productos secundarios en sus procesos bioquímicos vitales. De esta manera un vegetal es un sistema *sustentable*.

Todas las reacciones que se producen en el vegetal son *catalíticas*. Cada especie vegetal dispone de unos pocos miles de catalizadores biológicos llamados **enzimas**, que en general son moléculas muy grandes; cada una de las cuales opera catalizando una reacción, de las numerosísimas simultáneas que involucran los procesos vitales de la planta. Las enzimas, como ocurre con otros catalizadores, disminuyen la energía de activación de la reacción que catalizan. Esto posibilita que en los vegetales las reacciones bioquímicas puedan ocurrir a temperatura ambiente, y con una velocidad compatible con el desarrollo de los procesos vitales. Cada célula sintetiza sus propias enzimas, lo cual define la función que la célula cumplirá en el organismo vivo. El conjunto de reacciones que se lleva a cabo en el organismo, es el **metabolismo**, y cada uno de los compuestos resultantes del metabolismo se llama **metabolito**.

Metabolitos

Podemos clasificar inicialmente los compuestos biosintetizados por los vegetales en dos grandes grupos: los *metabolitos primarios* y los *metabolitos secundarios*.

Se denomina *metabolito primario* a todo compuesto biosintetizado por una especie, del que se conoce exactamente la función que cumple en el organismo que lo produce, y además se encuentra ampliamente distribuido en un gran número de especies. Los *metabolitos secundarios* en cambio, son compuestos para los cuales, o bien no se conoce ciertamente cuál es su función en el organismo, o bien se encuentran presentes en un número limitado de especies. Ejemplos del primer caso son: los componentes de las *grasas* y *aceites*, los *aminoácidos* y *proteínas*, los *hidratos de carbono* (azúcares sencillos, almidón, celulosa), los *fosfolípidos*, los *ácidos nucleicos*, etc. Entre los secundarios tenemos los *alcaloides*, *flavonoides*, *taninos*, *toxinas vegetales*, los *terpenos*, algunos *esteroides*, etc.

Al observar la estructura de una molécula, podemos distinguir: a) la *cadena carbonada* con los enlaces dobles o triples que eventualmente contenga, y b) las *funciones químicas* enlazadas a la cadena carbonada. Aconsejamos repasar el Capítulo 1, sección "Química Orgánica". En la Tabla 5 (próxima página) se presentan las principales funciones químicas que contienen los compuestos orgánicos, en ejemplos seleccionados.

Paralelamente al presente desarrollo, en las primeras sesiones dedicadas a realizar trabajos prácticos estudiamos la **Nomenclatura de compuestos orgánicos**. Remarquemos que *cuando se nombran* los compuestos orgánicos, algunas de las funciones químicas presentadas en la Tabla 5 no se consideran como *"funciones principales" para la nomenclatura*: Ni los haluros, el éter, ni el sulfuro. A las demás funciones se les asigna un orden de principalidad, o prioridad, que es internacionalmente aceptado.

Función química	Nombre de la Función	Nombre del grupo
–F, –Cl, –Br, –I	Haluro o halogenuro	“Halógeno” (fluoro, cloro, bromo, iodo)
–OH	Alcohol (fenol, si está unida a un anillo aromático)	Hidroxilo u oxhidrilo
–O–	Eter	Oxi
$-NH_2$, –NH– , –N<	Amina	Amino
$-C(=O)H$	Aldehido	Formilo
$>C=O$	Cetona	Carbonilo
–C≡N	Nitrilo	Ciano
–SH	Tiol	Sulfhidrilo
–S–	Sulfuro	Sulfuro
$-C(=O)OH$	Ácido carboxílico	Carboxilo
$-C(=O)NH_2$	Amida	Carboxamido
$-C(=O)O-$	Éster	…oxicarbonilo
$-C(=O)X$	Haluro de acilo	Halogenocarbonilo
$-C(=O)-O-C(=O)-R$	Anhídrido	Aciloxicarbonilo

Tabla 5. Funciones químicas presentes en los compuestos orgánicos

En la Figura 25 incluimos ejemplos de los diferentes tipos de compuestos importantes que producen los vegetales. Proponemos, a modo de ejercitación, que identifiques las funciones que contengan; asimismo podrás investigar sobre los compuestos presentados, y anotar un resumen de tus resultados en el espacio destinado a **notas**. Sugerimos que uses lápiz para poder sustituir las anotaciones iniciales, a medida que adelantes en el curso.

Estructura del compuesto	Notas
Glucosa (un hidrato de carbono)	
Mentol (en el aceite esencial de menta)	
Vitamina C (cítricos y vegetales verdes)	
Quercetina, un flavonoide (en cebollas)	
Mescalina (alcaloide del cactus peyote)	
Triglicérido de la nuez moscada (*Myristica fragans*)	

Figura 25. Ejemplos de compuestos biosintetizados por vegetales *(continúa)*

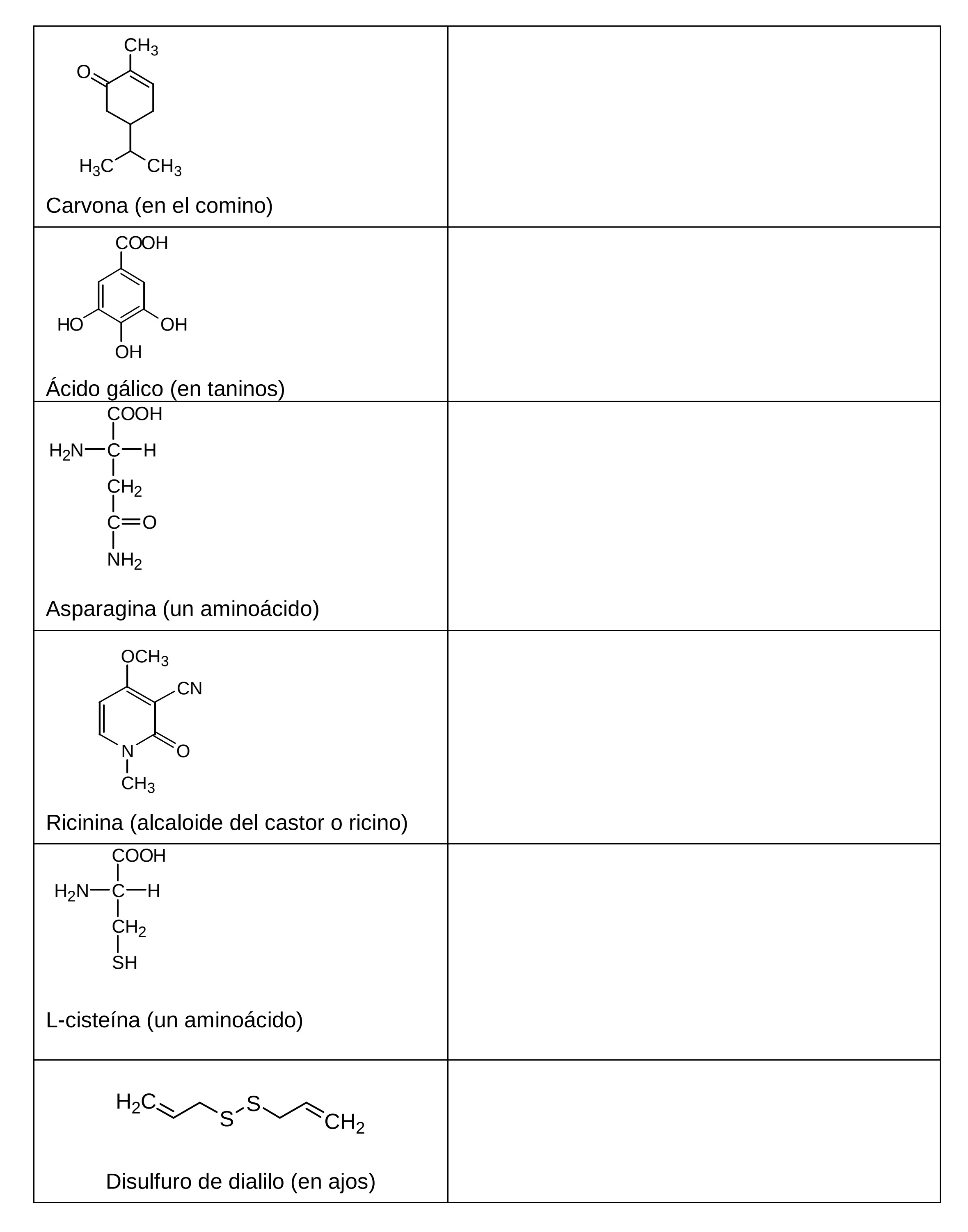


Figura 25 (cont.). Ejemplos de compuestos biosintetizados por vegetales

En los Capítulos siguientes abordaremos los tipos de compuestos más significantes, a fin de conocer sus propiedades y entender sus estructuras moleculares, de las cuales directamente dependen las propiedades físicas, químicas y biológicas de cada compuesto.

CAPÍTULO 6

HIDROCARBUROS I: ALCANOS Y CICLOALCANOS

Introducción

Los hidrocarburos son compuestos que contienen exclusivamente carbono e hidrógeno en su estructura. Los alcanos se encuentran en la naturaleza, siendo las fuentes más importantes el petróleo, y el gas natural proveniente de los yacimientos de petróleo y de carbón. Tienen gran importancia industrial ya que se los emplea como combustibles, constituyendo una de las principales fuentes de energía para procesos tecnológicos; asimismo son materia prima de otras industrias químicas. Como se obtienen a partir del petróleo, se utilizan en forma de mezclas, ya sea como combustibles o como solventes. Este último uso involucra por lo común, tanto la extracción de componentes a partir de mezclas más o menos complejas –usando solventes volátiles–, como la disolución de compuestos, por ejemplo al realizar la formulación de pinturas, o productos agroquímicos. Además, en algunos casos, mediante reacciones químicas los hidrocarburos se obtienen en estado puro; y pueden utilizarse entonces para producir otros compuestos, en general de importancia tecnológica: Son ejemplos el polietileno, el polipropileno, el poliestireno, etc. empleados para producir estructuras y objetos plásticos, y como materiales de empaque.

El gas natural está formado principalmente por metano (85%) y etano (13%) y pequeñas cantidades de propano, butano y nitrógeno. El metano (CH_4), fue llamado durante mucho tiempo “gas de los pantanos”, ya que se forma durante la putrefacción de restos vegetales sumergidos, en condiciones anaeróbicas (en ausencia de oxígeno). La fermentación anaeróbica de materia orgánica puede también realizarse en reactores llamados *fermentadores*, obteniéndose el *biogás*, que contiene también elevada concentración de metano (alrededor de 65%). El mismo proceso se produce en el aparato digestivo de los

rumiantes, particularmente en las dos primeras cavidades donde bacterias, protozoos y hongos anaeróbicos fermentan la fibra. Se estima que un 60% de las emisiones totales de metano (de pronunciado efecto "invernadero": unas 35 veces superior al del CO_2) a la atmósfera, es antropogénico. Un 17% del total, procede de la cría de ganado.

Clasificación

Podemos clasificar los hidrocarburos según el tipo de enlace carbono-carbono que contienen. Existen tres clases principales: los ***saturados*** (son los alcanos), que involucran únicamente enlaces simples C–C; los ***insaturados***, que tienen enlaces carbono-carbono múltiple: doble (alquenos), triple (alquinos), o ambos; y los hidrocarburos ***aromáticos***, que como veremos están relacionados con la molécula de benceno. Los *alcanos, alquenos y alquinos* pueden ser *acíclicos* o *cíclicos*. Los hidrocarburos de cadena lineal (no ramificada) se denominan *hidrocarburos normales.*

Alcanos

Estructura y nomenclatura

Los alcanos son compuestos que contienen átomos de C hibridados sp^3, y cuya fórmula general es C_nH_{2n+2}, es decir que contienen la máxima cantidad de átomos de H para un número dado de átomos de C; y por dicha razón se los llama saturados. Presentan en su estructura sólo enlaces simples (sigma) C–C y C–H.

El alcano más simple es el metano, CH_4. Los cuatro primeros miembros de la familia de alcanos normales son los siguientes:

CH_4	CH_3CH_3	$CH_3CH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_3$
Metano	Etano	Propano	Butano

Otros alcanos reciben nombres sistemáticos, de acuerdo a las Reglas de Nomenclatura aprobadas por IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Los nombres tienen dos partes: una raíz, que indica el número de átomos de C de la cadena principal; y un sufijo, que para los alcanos es *ano*:

Raíces *[número de C, nombre]*: 5, penta; 6, hexa; 7, hepta; 8, octa; 9, nona; 10, deca; 11, undeca; 12, dodeca; 13, trideca; …; 19, nonadeca; 20, eicosa.

Por ejemplo, para el siguiente alcano

$$H_3C–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_3$$

el nombre se compone como: "hepta" + "ano" = *Heptano*.

Cuando las moléculas presentan ramificaciones, aparecen prefijos en el nombre, que indican los *grupos hidrocarbonados* unidos a la cadena principal, cada uno precedido por el número que indica su ubicación en la cadena carbonada.
Tales grupos hidrocarbonados se llaman genéricamente *grupos alquilo* o *radicales alquilo*; su estructura es la de un alcano al que se ha privado de un átomo de H; y para nombrarlos se utiliza el sufijo "ilo" unido a la raíz correspondiente:

[estructura, nombre]: $–CH_3$, metilo; $–CH_2–CH_3$, etilo; etc.

Por ejemplo, para el alcano:

1 2 3 4 5

$H_3C–CH(CH_3)–CH(CH_3)–CH_2–CH_3$

que presenta un grupo metilo unido al C2 y otro al C3, el nombre se compone como "2-metilo" + "3-metilo" + "pentano" = *2,3-dimetilpentano*.

La “o” final del nombre del radical se omite al formar el nombre completo. Números y letras se separan con un guión, asimismo dos números se separan mediante una coma.

Para consultar la asignación de nombre a moléculas más complejas, consulta la bibliografía recomendada sobre el tema. [3,4]

Dada la siguiente serie de términos de la familia de los alcanos:

CH_4 CH_3CH_3 $CH_3CH_2CH_3$ $CH_3CH_2CH_2CH_3$

Se puede observar que cada uno de los miembros de la serie difiere del anterior y del posterior en un grupo $–CH_2–$ (metileno). Cualquier familia de compuestos que se construye en forma regular (y repetitiva) por agregado de grupos $–CH_2–$ recibe el nombre de *serie homóloga*. Los compuestos de una serie homóloga presentan propiedades semejantes, que cambian en forma gradual a medida que la cadena carbonada aumenta su longitud.

Conformaciones de los alcanos

La molécula de un alcano puede tener infinitas formas de representarse tridimensionalmente, como consecuencia de la rotación de un átomo de carbono (con los átomos unidos a él) con respecto a otro átomo de carbono. *Estos distintos ordenamientos se denominan* ***conformaciones*** *o* ***confórmeros*** (repasa la sección “conformaciones” en el Capítulo 4).

Para la molécula de etano pueden existir también infinitas conformaciones, de las cuales dos son extremas, y están representadas en la figura de la página siguiente. Ellas son la conformación *escalonada* o *alternada*, y la *eclipsada*. Entre ambas, la escalonada es más estable.

Eclipsada   Escalonada

Al rotar uno de los carbonos respecto al otro 60° se transforma la conformación escalonada en eclipsada o viceversa. Entre estas situaciones extremas existe un número de conformaciones teóricamente infinito para el etano. A la temperatura ambiente, la energía disponible es suficiente para que la rotación se produzca espontáneamente y se generen todos los confórmeros (debido a que la barrera de energía para la rotación del enlace C–C es baja: aproximadamente 3 Kcal/mol).

Propiedades físicas de los alcanos

Como hemos visto, los alcanos contienen sólo enlaces C–C y C–H. Por dicha razón son moléculas no polares e insolubles en agua. Los alcanos son miscibles entre sí y se disuelven en otros hidrocarburos y compuestos de baja polaridad. Asimismo tienen densidades considerablemente menores a 1 g/cm^3, por consiguiente flotan en el agua.

En condiciones normales de presión y temperatura (25°C y 1 atmósfera de presión) los cuatro primeros miembros de la serie homóloga de los alcanos normales (n-alcanos) son gases (C_1-C_4), el pentano y hasta el heptadecano (C_5-C_{17}) son líquidos y los n-alcanos con más de 18 átomos de carbono son sólidos.

Los alcanos presentan menores puntos de ebullición que la mayoría de los compuestos orgánicos de peso molecular comparable. Esto se debe a que las fuerzas de atracción entre moléculas no polares son muy débiles (dipolo inducido–dipolo inducido), por lo tanto el proceso de cambio de estado que

implica el pasaje de un líquido a vapor requiere de relativamente poca energía (para vencer las fuerzas de atracción intermolecular).

Los puntos de ebullición de los alcanos normales presentan un aumento constante al aumentar su peso molecular (y la longitud de la cadena), como puede observarse en la Tabla 6a. *Al aumentar la longitud de la cadena, aumenta el tamaño molecular y por lo tanto el número de electrones, por lo que también la polaridad inducida; y mayor es la magnitud de las fuerzas de atracción (dipolo inducido-dipolo inducido), por consiguiente mayor es el punto de ebullición de la sustancia.*

Número de átomos de C	Nombre del hidrocarburo	P.E. (° C)	P.F. (° C)	Densidad (g/cm^3) a 4° C
1	Metano	-161	-183	
2	Etano	-89	-172	
3	Propano	-42	-188	
4	Butano	-1	-135	
5	Pentano	36	-130	0,626
6	Hexano	69	-95	0,659
8	Octano	126	-57	0,703
10	Decano	174	-30	0,730
14	Tetradecano	253	6	0,763
18	Octadecano	306	28	0,777
20	Eicosano	343	37	0,789

Tabla 6a. Algunas propiedades físicas de los alcanos normales

Otro aspecto importante de destacar es que *la ramificación de la cadena del alcano produce una disminución notable de los puntos de ebullición*. Esto se debe a que, a medida que aumenta la ramificación, la molécula tiende a adquirir una forma más esférica y *para la misma cantidad de átomos de carbono la distancia d entre los polos inducidos es menor*. Como la expresión que se aplica para calcular el momento dipolar inducido es

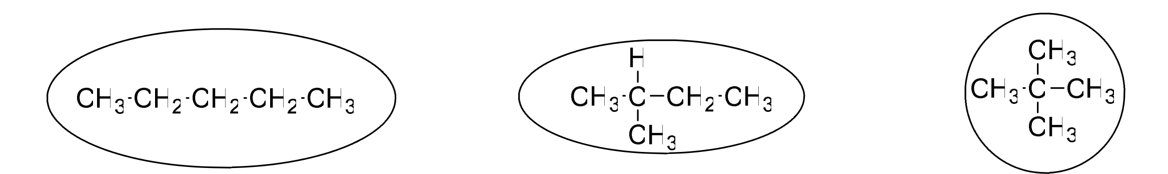
$$\mu_i = \delta_i \cdot d$$

y las cargas parciales inducidas δ_i son comparables, lo anterior trae aparejado *un descenso en el momento dipolar inducido y luego, en la magnitud de las fuerzas de atracción, y un descenso del punto de ebullición*. En la Tabla 6b se observan los puntos de ebullición del pentano y sus dos isómeros de cadena.

Nombre	Punto de Ebullición (°C)
Pentano	36
2-Metilbutano	28
2,3-Dimetilpropano	10

Tabla 6b. Puntos de ebullición de los alcanos C_5H_{12}

Asimismo, en el Esquema 1 se puede visualizar el aumento de la simetría esferoidal con el aumento de la ramificación.



Esquema 1. Geometría aproximada de los isómeros C_5H_{12}

Propiedades químicas de los alcanos

Como hemos descripto, en la estructura de los alcanos solo existen enlaces sigma C–C y C–H (covalentes y no polares). Asimismo la ausencia de polaridad de dichas uniones, los hace inertes al ataque de nucleófilos, electrófilos, bases, ácidos, oxidantes, etc. y por consiguiente se los puede emplear como solventes, ya sea de extracción, o bien para llevar a cabo reacciones químicas entre otras sustancias. Además *la naturaleza de los enlaces –no polares–* determina que, en los casos en que puedan reaccionar, ***sólo lo hagan mediante reacciones homolíticas***, con formación de radicales. Los alcanos reaccionan de esta manera con el oxígeno y con los halógenos.

Combustión (oxidación de alcanos)

La combustión de los alcanos es una de las reacciones orgánicas más importantes. La combustión de gas natural, naftas (gasolina) y gasoil o fueloil implica en su mayor parte la combustión de alcanos. Sin embargo, esta

combustión deja de ser una reacción orgánica típica, porque el reactivo es una mezcla de alcanos, y en segundo lugar porque el producto deseado de la reacción es el calor que desprende. De hecho, los productos generados en el proceso de combustión de los alcanos son, por lo general, compuestos sin interés y su eliminación constituye un importante problema.

Se vio previamente (Capítulo “Los reactivos y las reacciones”, Tabla 4, de energías de enlace) que cada enlace C—H contiene 99 Kcal/mol, cada C—C, 83 Kcal/mol, y los enlaces carbono-carbono dobles y triples, respectivamente 147 y 194 Kcal/mol en promedio, todos los cuales son valores altos. Por ese motivo los hidrocarburos son moléculas energéticas, y se utilizan como combustibles. Por cada grupo CH_2 de una cadena de hidrocarburo, la molécula contiene alrededor de 280 Kcal/mol adicionales. Si bien no toda esa energía se libera en la combustión (porque los productos de la combustión también involucran energía de enlace, entonces se libera solamente la diferencia) podemos justificar que el gasoil (principalmente C_{16}, hexadecano e isómeros) sea más energético que las naftas (C_{7-8}), y éstas que el gas natural.

Con exceso de oxígeno, los alcanos se queman y generan dióxido de carbono y agua. Lo más representativo de esta reacción es que la misma es exotérmica y desprende una gran cantidad de calor (212,8 Kcal/mol en el caso de la combustión del metano):

$$CH_4 + 2O_2 \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

$$\Delta H = -212{,}8 \text{ Kcal/mol}$$

Para que la reacción se produzca, se requiere un *iniciador* que en general es una chispa o una llama (proporciona la energía de activación, que es elevada para esta reacción). Una vez iniciada, la reacción procede de manera espontánea y con generación de calor. La combustión es una reacción de oxidación cuyo mecanismo –si bien es complicado– implica la ruptura homolítica de enlaces C–H y C–C, con formación de radicales libres.

En muchos procesos de combustión, como por ejemplo en la combustión de nafta en un motor de explosión, no se logra una oxidación completa del carbono, generándose productos de combustión incompleta de los hidrocarburos, tales como monóxido de carbono (CO) muy tóxico; aldehídos

como metanal; y además hollín (carbono finamente dividido y poroso, con tóxicos adsorbidos); a partir de los cuales en una atmósfera húmeda se origina el smog.

En las siguientes ecuaciones se expresa la formación de los productos de combustión incompleta del metano: monóxido de carbono, carbono y metanal (formaldehído), respectivamente.

$$2\,CH_4 + 3\,O_2 \longrightarrow 2\,CO + 4\,H_2O$$

$$CH_4 + 2\,O_2 \longrightarrow C + 2\,H_2O$$

$$CH_4 + O_2 \longrightarrow CH_2O + H_2O$$

Halogenación de alcanos

Si se realizara una mezcla de un alcano con cloro gaseoso en la oscuridad y a temperatura ambiente, no se apreciaría ningún cambio en el sistema. Pero si la misma mezcla de reacción se expusiera a la acción de la luz solar o a altas temperaturas, se produciría una reacción con gran liberación de calor, en la cual al menos un átomo de hidrógeno del alcano es reemplazado por uno de cloro:

$$R{-}H + Cl_2 \xrightarrow{\text{luz o calor}} R{-}Cl + Cl{-}H$$

Esta reacción de sustitución recibe el nombre de cloración del alcano. El bromo reacciona de manera similar para producir el bromoalcano correspondiente, el iodo es muy poco reactivo y el flúor es tan reactivo que la reacción no puede ser controlada y en general es explosiva.

Si existe halógeno en exceso, la reacción puede continuar para formar productos polihalogenados. El metano reacciona con cloro (o bromo), en presencia de luz en todos los casos, generando una mezcla de productos mono, di, tri y tetraclorados (o bromados). La formación predominante de uno u

otro puede controlarse, variando las condiciones de reacción y la relación entre las cantidades de halógeno y de metano.

$$CH_4 \xrightarrow[-\ ClH]{Cl_2} CH_3Cl \xrightarrow[-\ ClH]{Cl_2} CH_2Cl_2 \xrightarrow[-\ ClH]{Cl_2} CHCl_3 \xrightarrow[-\ ClH]{Cl_2} CCl_4$$

Al utilizar otros alcanos la posibilidad de formación de varios productos aumenta considerablemente, ya en el primer paso de monohalogenación. Por ejemplo el n-butano reacciona con bromo produciendo 1-bromobutano y 2-bromobutano.

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \xrightarrow[-\ BrH]{Br_2\ /\ luz} CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH_2}} + CH_3\text{-}CH_2\text{-}\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_3$$

Al halogenar alcanos de cadena larga, se produce una mezcla de gran cantidad de compuestos difíciles de separar; sin embargo algunos cicloalcanos que presentan todos sus hidrógenos *equivalentes*, pueden generar un único producto. Por ejemplo el clorociclohexano puede obtenerse eficientemente utilizando como reactivo, ciclohexano en exceso:

$$\underset{\text{(exceso)}}{C_6H_{12}} + Cl_2 \xrightarrow{Luz} C_6H_{11}Cl + ClH$$

Mecanismo de la reacción de halogenación de alcanos

Para realizar la halogenación de metano se necesita calor o luz. Cuando se irradia la mezcla de metano y un halógeno (cloro o bromo) con luz, el halógeno absorbe energía activándose e iniciando la reacción. Para explicar estos hechos se ha propuesto un mecanismo de reacción que se llama "*reacción en cadena*" y consta de tres etapas bien diferenciadas: la etapa de *iniciación* (en

esta etapa se generan especies radicalarias a partir de moléculas), la etapa de *propagación* (puede constar de varios pasos y en cada uno, las especies radicalarias generan otras especies radicalarias), y la etapa de *terminación* (donde se consumen las especies radicalarias para dar compuestos estables).

Etapa de iniciación

En la primera etapa se generan las especies radicalarias. Como hemos visto en el capítulo de estructura de las moléculas, un radical es una especie química con alto contenido de energía y un número impar de electrones. La luz incide sobre la molécula del halógeno y produce la ruptura homolítica del enlace sigma formando dos radicales. Cada radical generado en el paso de iniciación es un átomo de halógeno, y es un intermedio de la reacción.

$$X{-}X \xrightarrow{\text{Luz o calor}} X\bullet + X\bullet$$

Etapa de propagación

En el primer paso de la etapa de propagación, el radical halógeno que contiene gran cantidad de energía colisiona (reacciona) con una molécula del alcano provocándole la ruptura homolítica de un enlace C–H generando HX y otro radical. En el segundo paso el nuevo radical colisiona con una molécula de halógeno, formando un radical halógeno y una molécula de halometano. El radical halógeno reiterará el primer paso, y luego nuevamente ocurrirá el segundo. Como vemos la reacción se produce en cadena, y así un radical halógeno puede generar miles de moléculas de producto. La reacción se produce hasta que se consumen los reactivos o los radicales.

$$H_3C{-}H + \bullet X \longrightarrow \bullet CH_3 + HX$$

$$\bullet CH_3 + X{-}X \longrightarrow RX + X\bullet$$

Cuando por ejemplo el clorometano se ha formado en una concentración importante, hay elevada probabilidad de que un radical Cl• ataque una

molécula de clorometano en vez de una de metano, y entonces ocurren los pasos de la propagación, pero generando diclorometano. Análogamente se forman el triclorometano y el tetraclorometano.

Etapa de terminación

A medida que la reacción progresa los reactivos se consumen y eventualmente los radicales colisionan entre sí, con lo cual la reacción en cadena finaliza. Veamos a continuación ejemplos de reacciones que consumen los radicales:

$$2\,X\bullet \longrightarrow X_2$$

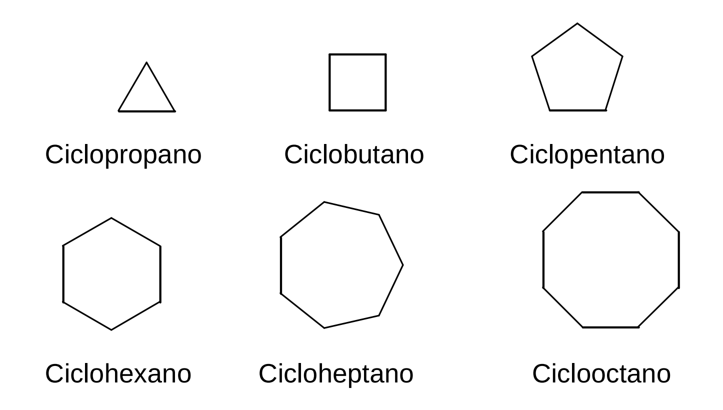
$$2\,\bullet CH_3 \longrightarrow CH_3{-}CH_3$$

$$X\bullet + \bullet CH_3 \longrightarrow CH_3X$$

Las reacciones de terminación se producen durante toda la reacción porque el choque entre dos radicales es al azar. Al mismo tiempo, mientras se ilumine la mezcla, se formarán nuevos radicales que mantendrán activa la reacción.

Cicloalcanos

Además de los alcanos normales y ramificados, se encuentra una familia de compuestos de fórmula general C_nH_{2n} que se representan mediante estructuras cíclicas. El más simple de ellos es el ciclopropano que posee fórmula molecular C_3H_6, y los siguientes miembros (términos) de la serie homóloga son el ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.



Los cicloalcanos poseen propiedades físicas semejantes a los alcanos. Sus puntos de ebullición son más elevados que los alcanos de igual número de átomos de carbono. Son insolubles en agua, y solubles en solventes orgánicos.

La reactividad de los cicloalcanos es fuertemente dependiente de la forma del anillo, ya que los anillos más pequeños tienen mayor tendencia a abrirse. El *ciclopropano* ***adiciona*** Cl_2 para producir un derivado dihalogenado acíclico, el 1,3-dicloropropano:

$$\triangle + Cl_2 \longrightarrow Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Cl$$

El ciclobutano adiciona hidrógeno en presencia de un catalizador –por ejemplo Pd depositado sobre carbón– formando butano:

$$\square \xrightarrow[Pd/C]{H_2} CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

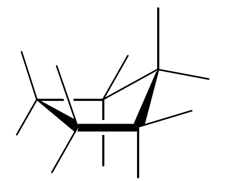
Los cicloalcanos con más de cuatro átomos de carbono son más estables. No experimentan la apertura del anillo por reacciones de hidrogenación o halogenación, sino la sustitución:

$$\text{ciclopentano} + Br_2 \xrightarrow{Luz} \text{bromociclopentano (Br, H)} + HBr$$

La diferente reactividad de estas moléculas fue estudiada por Adolf von Baeyer quien formuló la llamada *teoría de las tensiones*. Esta teoría considera que todos los átomos de carbono del ciclo se encuentran en el mismo plano. Como sabemos, la geometría en torno a un átomo de carbono sp^3 es tetraédrica con ángulos internos de $109{,}5^o$. Baeyer postuló que cualquier otro valor para este ángulo causa una tensión en la molécula. En el caso del ciclopropano (triángulo equilátero) los ángulos internos en la molécula son de 60°, es decir que la formación de este anillo supone una diferencia de $49{,}5^o$ (109,5º menos 60º) con

respecto al ángulo interno más estable. El anillo se encuentra tensionado y en consecuencia la molécula es muy reactiva y tiende a abrirse para recuperar el ángulo normal de 109,5°. En el ciclobutano, el ángulo interno de la molécula es de 90° y la diferencia angular (y la tensión) es 19°, por lo cual, de acuerdo con la teoría de Baeyer, el ciclobutano es algo más estable que el ciclopropano.

El ciclopentano es mucho más estable, la desviación del ángulo interno es de sólo 1°. La mólecula es casi plana, su conformación más estable (en tres dimensiones) se asemeja a un *sobre plegado*: cuatro átomos están en el mismo plano y el quinto, fuera de él:

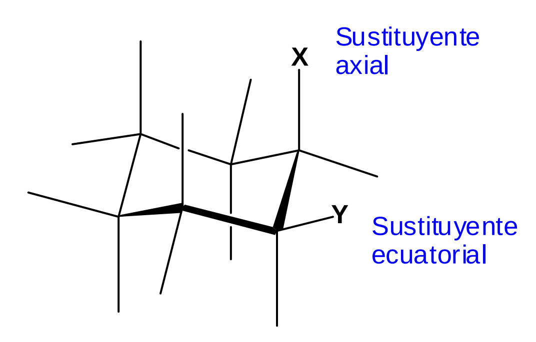


Ciclopentano en conformación *sobre*

El ciclohexano, con una geometría hexagonal (según la teoría de Baeyer con ángulos de 120°), debería ser menos estable que el ciclopentano. Sin embargo es muy estable, tan estable como el ciclopentano. El científico Sachse justificó esta estabilidad suponiendo que los ciclos de seis y más átomos de carbono, no son necesariamente planos y presentan conformaciones sin tensión, en los que todos los ángulos de valencia conservan su valor normal.

Para el ciclohexano existen dos tipos de conformaciones posibles en las cuales no hay tensión, se caracterizan por presentar cuatro átomos en el mismo plano. Se denominan conformaciones ***bote*** y ***silla***; ésta última es la más estable.

En la conformación silla pueden identificarse dos tipos de sustituyentes: ***axiales***, o sea paralelos a un eje imaginario vertical que pasa por el centro del anillo, y ***ecuatoriales***:



Los sustituyentes *axiales* se disponen por encima y por debajo del plano del anillo. Los sustituyentes *ecuatoriales* se dirigen hacia el plano medio del anillo. Estas conformaciones se pueden interconvertir, es decir que el *bote se puede transformar en silla y viceversa*. Asimismo, existen dos conformaciones silla, que también son interconvertibles.

La conformación *silla* es más estable que la *bote*: en cualquier par de carbonos contiguos de la primera, los "sustituyentes" (hidrógenos y carbono del anillo) adoptan una conformación escalonada. *En la conformación bote*, por el contrario, hay un importante número de uniones C—H y C—C eclipsadas; y además, dos átomos de H casi axiales, en posiciones relativas 1 y 4, que se interfieren mutuamente. Se les llama "*H en asta de bandera*", coloreados en azul en el esquema siguiente:

Bote Sillas

Al interconvertirse las conformaciones silla, los sustituyentes axiales pasan a ser ecuatoriales, y viceversa.

CAPÍTULO 7

HIDROCARBUROS II: ALQUENOS, DIENOS Y ALQUINOS

Alquenos

Estructura y nomenclatura

Los alquenos son hidrocarburos insaturados cuyas moléculas contienen enlaces dobles carbono-carbono. A diferencia de los alcanos, el enlace doble de los alquenos es reactivo, y determinante de las propiedades de los mismos. Los alquenos cuyas moléculas tienen un enlace doble carbono-carbono se construyen a partir de la fórmula general C_nH_{2n}; por lo tanto son isómeros de los cicloalcanos. Por ejemplo el 1-buteno es isómero del ciclobutano (C_4H_8).

$CH_2{=}CHCH_2CH_3$

1-buteno

$H_2C—CH_2$
$H_2C—CH_2$

ciclobutano

El alqueno más simple es el eteno (nombre trivial: *etileno*), cuya fórmula molecular es C_2H_4 y contiene un enlace doble. La longitud del enlace C=C en el etileno es de 1,33 Å, mucho más corto que el enlace simple C-C del etano que es de 1,54 Å. Los ángulos de enlace en C-C-H y H-C-H son de 121,7° y 116,6° respectivamente. Estas distancias y ángulos de enlace se pueden explicar aceptando que los dos átomos de carbono que forman el enlace doble presentan una hidridación sp^2, con el enlace doble constituido por un enlace sigma y uno pi, y que el carbono es más voluminoso que los átomos de H.
Recordemos que el enlace σ se forma al solaparse dos orbitales sp^2 y es simétrico respecto al eje que une los átomos de carbono, y que el enlace π está formado por la superposición de los lóbulos de dos orbitales p

(aconsejamos repasar el capítulo 2 "El átomo de carbono, los enlaces covalentes y las moléculas covalentes"). Los electrones del enlace π también se localizan entre ambos átomos de carbono pero a ambos lados del plano del esqueleto de enlaces σ.

Este modelo justifica algunos hechos comprobados experimentalmente: que efectivamente el enlace doble C=C es más corto que el enlace simple C–C; y además, que existe una zona rígida, con impedimento a la libre rotación del enlace doble, en contraposición con lo observado en los enlaces simples que permiten la libre rotación. Por eso los extremos de la molécula de etileno no pueden torcerse entre sí, ya que se requeriría la ruptura del enlace π. Este es el origen de la isomería geométrica por la que, como hemos estudiado antes, existen los dos isómeros geométricos del 2-buteno:

H_3C, H / C=C / H, CH_3

trans-2-buteno

H, H / C=C / H_3C, CH_3

cis-2-buteno

Algunos alquenos se nombran comúnmente usando nombres triviales, como *etileno*, *propileno* (propeno) e *isobutileno* (2-metilpropeno). Para nombrar cualquier alqueno se siguen las reglas de la IUPAC, estudiadas en los Trabajos Prácticos de Nomenclatura. Repasemos algunos ejemplos:

$CH_3CH{=}CH\text{-}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

2-octeno

$CH_3CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CH_3$

6,6-dimetil-2-hepteno

CH_3, CH_3

1,2-dimetilciclopenteno

H_3C, CH_3, CH_3

3,4,5-trimetilciclohexeno

Propiedades químicas de los alquenos

Adiciones electrofílicas al enlace doble

Los alquenos, a diferencia de los alcanos, reaccionan con una gran cantidad de reactivos mediante reacciones de adición al enlace doble. También a diferencia de los alcanos, estas reacciones se producen fácil y rápidamente, aun en la oscuridad:

$$H_2C{=}CH_2 + HCl \longrightarrow H_3C{-}CH_2Cl$$

Las reacciones de adición pueden explicarse considerando dos características del enlace doble carbono-carbono:

1- *Los electrones del enlace π están expuestos en la superficie de la molécula*; por lo tanto, *un enlace π es susceptible al ataque de electrófilos, ácidos u oxidantes*. La reacción de un electrófilo con un alqueno comienza con la interacción entre el enlace π expuesto del alqueno y el electrófilo, para formar un carbocatión (ver la Figura 26), el cual posteriormente podrá reaccionar con un nucleófilo y formar el producto de adición.

2- En una reacción de adición a un enlace doble C=C se produce la conversión del enlace π y de un enlace σ del otro reactivo en dos nuevos enlaces sigma. Como el enlace σ C–C es más estable que el enlace π, es de esperar que los alquenos reaccionen de modo que a partir del enlace π se forme un enlace σ.

Etapa 1

Figura 26. Mecanismo de la reacción de adición electrofílica *(continúa)*

Etapa 2

Intermedio (electrófilo) + :Nu^- → Producto de adición

Intermedio
(electrófilo)

Nucleófilo

Producto de adición

Figura 26 *(cont)*. Mecanismo de la reacción de adición electrofílica

Adición de haluros de hidrógeno a alquenos

Los haluros de hidrógeno (cloruros, bromuros e ioduros), se adicionan muy rápidamente a los alquenos. Veamos algunos ejemplos:

+ HI →

$CH_3CH{=}CHCH_3$ + HBr → CH_3-CH(Br)-CH_2-CH_3

Sin embargo, cuando el alqueno no es simétrico, existiría la posibilidad de la formación de isómeros; por ejemplo en el propeno la adición podría producirse generando 1-halopropano o 2-halopropano. El químico nacido en Rusia Vladimir Markovnikov observó que las reacciones de adición de ácidos halogenhídricos se producían siempre de la misma manera, y postuló un enunciado que expresa que *el protón se adiciona al doble enlace de un alqueno uniéndose al carbono que contenga mayor número de átomos de hidrógeno* (Regla de Markonikov). En la actualidad se conoce la justificación de la regla de Markovnikov: ***los electrófilos se adicionan al doble enlace generando el carbocatión más estable*** (aconsejamos repasar el CapÍtulo 2 sección “Cationes”). Como se observa en el esquema de la página siguiente, el producto que se obtiene es el que se origina a partir del carbocatión terciario.

Carbocatión secundario
(menos estable)
no se forma

Hidratación de un alqueno

Los alquenos no pueden reaccionar directamente con agua, ya que el agua al ser un nucleófilo no reacciona con los electrones π. Sin embargo si se agrega un catalizador ácido, se obtiene un alcohol. Se emplean ácidos fuertes como el H_2SO_4 o el H_3PO_4; y para desplazar el equilibrio hacia la formación del alcohol se suele agregar un exceso de agua a la reacción. Veamos un ejemplo:

El *mecanismo de hidratación de un alqueno* es análogo a una adición Markovnikov. En la primera etapa se produce la protonación del enlace doble por el catalizador, formándose un carbocatión (repasar el mecanismo de la Figura 26). En la segunda etapa, el agua ataca el carbocatión. En la tercera etapa se produce la transferencia de un protón desde el alcohol que se encuentra protonado hacia una molécula de agua, regenerándose el catalizador que intervino en el primer paso:

Etapa1

Etapa 2

Etapa 3

ter-butanol

Una gran cantidad de ácidos se adicionan de esta manera, entre ellos los haluros de hidrógeno (HF, HCl, HBr, HI), el ácido sulfúrico y los ácidos carboxílicos orgánicos:

Sulfato ácido de ciclohexilo
(hidrogenosulfato de ciclohexilo)

Adición de halógenos

Los alquenos adicionan con relativa facilidad cloro y bromo. El halógeno se disuelve en un solvente orgánico, y la solución se agrega gota a gota al

alqueno. La reacción es instantánea a temperatura ambiente y no requiere luz. La adición de bromo se puede utilizar como prueba química para la identificación de insaturaciones en un compuesto orgánico (ver la reacción en el Trabajo Práctico de *Hidrocarburos y Derivados halogenados*).[4] Las soluciones de bromo en solventes no polares presentan coloración rojo-anaranjada y los productos de la reacción son casi incoloros. Por lo tanto si el compuesto es insaturado (alqueno o alquino) el bromo se decolorará rápidamente, en cambio un hidrocarburo saturado o aromático, no reaccionará con bromo bajo estas condiciones.

El mecanismo de la halogenación involucra las siguientes etapas:

1) Las moléculas de bromo experimentan una ruptura heterolítica:

$$Br{-}Br \longrightarrow Br^{+} + Br^{-}$$

2) El electrófilo generado, es atacado por los electrones π formando el carbocatión intermedio:

$$H_3C(H)C{=}CH_2 + Br^{+} \rightleftharpoons H_3C(H)\overset{+}{C}{-}CH_2Br$$

A continuación, el carbocatión es atacado por el nucleófilo (Br^{-}), formándose el producto final dihalogenado:

$$H_3C(H)\overset{+}{C}{-}CH_2Br + Br^{-} \rightleftharpoons H_3C(H)C(Br){-}CH_2Br$$

Otros ejemplos son:

$$\xrightarrow{Br_2/CCl_4}$$

$$\xrightarrow{Br_2/CCl_4}$$

Por otra parte, cuando un alqueno reacciona con un halógeno en presencia de agua (un disolvente nucleofílico), el producto de la reacción contiene un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo en átomos de carbono adyacentes. A estos compuestos se les denomina *halohidrinas* (bromhidrina, clorhidrina, etc.). Su formación puede observarse en los siguientes ejemplos:

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3 \xrightarrow{Br_2/H_2O} CH_3CH_2CH(Br){-}CH(OH)CH_2CH_3$$

$$\xrightarrow{Cl_2/H_2O}$$

La reacción comienza con el ataque del electrófilo pero, en el segundo paso (repasar el mecanismo de la Figura 26), *de entre los dos nucleófilos (halogenuro y H_2O) reacciona el más abundante (H_2O)*.

Oxidación de alquenos

La oxidación de alquenos es mucho más factible que en el caso de alcanos, ya que los agentes oxidantes pueden atacar fácilmente a los electrones π. Estas

reacciones son de gran valor para la caracterización de enlaces dobles. Por ejemplo puede emplearse permanganato de potasio ($KMnO_4$) o tetróxido de osmio (OsO_4) para formar *glicoles* (dioles vecinales, tienen dos grupos hidroxilo en carbonos adyacentes). De ambos reactivos, el OsO_4 produce los mejores resultados, pero es muy costoso. Por su parte el $KMnO_4$ es un oxidante fuerte, por dicha razón es necesario utilizarlo en soluciones *diluidas, frías y en medio neutro o alcalino débil*.

Cuando la reacción con alquenos (o alquinos) ocurre, el color violeta del ión permanganato se desvanece y aparece un precipitado de color marrón de dióxido de manganeso. Los alcanos y los compuestos aromáticos no reaccionan en dichas condiciones.

$KMnO_4$ / $^-OH/10ºC$ → OH, OH (+ MnO_2 ↓)

Por su parte, cuando los alquenos reaccionan con permanganato de potasio, pero en caliente, tanto en medios alcalino o ácido, se produce una sobreoxidación llamada "*ruptura oxidativa*". Los alquenos se oxidan en medio alcalino formando sales de ácidos carboxílicos; al acidificar el producto de la reacción, se forman los correspondientes ácidos carboxílicos.

Si bien en general los enlaces C–C son estables y fuertes, en este caso se corta el enlace C1–C2 porque es el más débil, debido al efecto inductivo de ambos átomos de O en el intermedio.

$KMnO_4$ / ^-OH → [OH, OH] → $KMnO_4$ / $^-OH/100ºC$ → COO^-, COO^-

La descomposición oxidativa de los alquenos se puede emplear para localizar la posición de los enlaces dobles. Vemos un ejemplo:

Notemos que las funciones cetona y carboxilo se forman con los átomos de carbono que participaban del enlace doble. Entonces, a partir de las estructuras de los productos de la oxidación, consideramos sus esqueletos y los unimos con un enlace doble:

Por lo cual, el compuesto original era el siguiente:

Adición de hidrógeno

Los alquenos reaccionan con hidrógeno en presencia de un catalizador. El catalizador es un metal, finamente dividido y muy poroso, como paladio, platino o níquel, usualmente depositados sobre *carbón activado*, que es también muy poroso (un valor típico de superficie interna de los poros, es de *algunos cientos de* m^2 *por cada gramo de carbón*):

La reacción de adición se produce en *cis*, debido a que ***una de las caras*** del alqueno se acerca al catalizador que tiene el H_2 adsorbido. Los productos de este tipo de reacción, son alcanos que conservan el esqueleto del alqueno original. Cuando el alqueno, en alguno de los átomos de carbono del enlace doble tiene dos sustituyentes diferentes (que no sean H), su producto de hidrogenación contendrá al menos un C asimétrico.

Esta reacción de hidrogenación catalítica tiene importancia tecnológica por ejemplo en la producción de aceites minerales, lubricantes para motores de combustión interna. Estos aceites son mezclas de hidrocarburos de cadenas muy largas, por lo cual estos productos presentan elevada viscosidad y muy altos puntos de ebullición. En las condiciones de temperatura, presión y presencia de O_2 en el cilindro en el momento de la combustión, se oxidarían enérgicamente los enlaces dobles presentes en el lubricante, produciéndose su ruptura oxidativa y formándose ácidos carboxílicos que causarían corrosión en el motor. Mediante la reacción de hidrogenación catalítica de estos aceites, sus alquenos son transformados en alcanos.

Dienos

Los compuestos insaturados con dos dobles enlaces reciben el nombre de dienos y pueden clasificarse en *dienos acumulados* (también llamados *alenos*) (cuando los dobles enlaces son consecutivos); *dienos aislados* (cuando los dobles enlaces se encuentran separados por dos o más enlaces simples), y ***dienos conjugados*** (cuando los dobles enlaces están separados por un enlace simple). Veamos un ejemplo de cada uno de ellos:

$H_2C{=}C{=}C(CH_2CH_3)_2$ — Acumulado

$H_2C{=}C(CH_3){-}C({=}CH_2){-}CH_2{-}CH_3$ — Conjugado

$H_2C{=}C(CH_3){-}CH(CH_3){-}CH{=}CH_2$ — Aislado

Como vimos al estudiar el Capítulo 2, los dobles enlaces que están conjugados interactúan; y representamos esa interacción con la resonancia. Debido a esa interacción, los sistemas con dobles enlaces conjugados son más estables que los que tienen dobles enlaces aislados. Esto trae aparejados resultados "no esperados" en las reacciones de adición.

Cuando se adiciona 1 mol de bromuro de hidrógeno a un mol de 1,3-butadieno, se obtienen dos productos de reacción:

$$\underset{1}{H_2C}{=}\underset{2}{CH}{-}\underset{3}{CH}{=}\underset{4}{CH_2} \xrightarrow{HBr} \begin{cases} CH_2(H){-}CH(Br){-}CH{=}CH_2 & \text{(Adición 1,2)} \\ CH_2(H){-}CH{=}CH{-}CH_2(Br) & \text{(Adición 1,4)} \end{cases}$$

Para formar el 3-bromo-1-buteno, el HBr se adicionó a uno de los enlaces dobles (el otro "no reaccionó"). El producto formado se denomina "producto de *adición 1,2*". Para formarse el 1-bromo-2-buteno, el hidrógeno y el bromo se adicionan a los carbonos 1 y 4 del dieno original y se forma un nuevo enlace doble entre los carbonos 2 y 3. Esta otra reacción se denomina "*adición 1,4*" y es característica de los sistemas conjugados.

Los resultados vistos pueden racionalizarse en base al mecanismo de adición electrofílica. En la primera etapa de la reacción, *el protón se adiciona a uno de los dobles enlaces* generando un ***carbocatión alílico***, que tiene la carga positiva *conjugada* con el enlace π:

$$\underset{1}{H_2C}{=}\underset{2}{CH}{-}\underset{3}{CH}{=}\underset{4}{CH_2} \xrightarrow{H^+} \left[H_3C{-}\overset{+}{C}H{-}CH{=}CH_2 \longleftrightarrow H_3C{-}CH{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \right]$$

La carga del carbocatión se distribuye sobre dos átomos, por lo tanto *la resonancia lo estabiliza*. Al estar la carga positiva deslocalizada en los carbonos 2 y 4, en la siguiente etapa uno de los iones bromuro puede atacar alguno de esos dos carbonos: C2 para formar el *producto de adición 1,2* o C4 para formar el *producto de adición 1,4*. Usualmente, se forma mayor cantidad del producto de adición 1,4 que del producto de adición 1,2.

$$\underset{1}{H_3C}-\underset{2}{\overset{+}{C}H}-CH=CH_2 \xrightarrow{Br^-} H_3C-\underset{}{\overset{Br}{\overset{|}{HC}}}-CH=CH_2$$

$$\underset{1}{H_3C}-CH=CH-\underset{4}{\overset{+}{C}H_2} \xrightarrow{Br^-} H_3C-CH=CH-CH_2Br$$

Alquinos

Estructura y nomenclatura

Los alquinos son hidrocarburos insaturados cuyas moléculas contienen enlaces triples carbono-carbono. A diferencia de los alcanos, el enlace múltiple de los alquinos (al igual que en los alquenos) es reactivo y determinante de sus propiedades. La fórmula general de los alquinos es C_nH_{2n-2} . Se denominan también *acetilenos* porque se consideran como derivados del alquino más simple, llamado *acetileno*.

$$HC\equiv CH$$

Etino o acetileno

El etino presenta una estructura lineal debido a una hidridación sp en cada uno de los átomos de carbono. El solapamiento de dos orbitales *sp* entre sí genera el enlace $\sigma_{C\text{-}C}$ y el solapamiento del orbital *sp* con el orbital s del hidrógeno forma el enlace $\sigma_{C\text{-}H}$. Los dos enlaces π se originan por la combinación de los dos pares de orbitales p paralelos, de ambos átomos de carbono *sp* (repasar la formación de enlaces π en el Capítulo 2).

La longitud del enlace C-C en el acetileno es 1,20 Å y la de los enlaces C-H, 1,06 Å. Ambos enlaces, tanto el C–C como el C–H, son más cortos que los enlaces correspondientes en el etano y en el eteno.

Los alquinos pueden clasificarse en dos grandes grupos: *alquinos terminales* y *alquinos internos* (o *no terminales*) dependiendo de la ubicación de los carbonos sp en la cadena.

$HC{\equiv}C{-}CH_2{-}CH_3$ $\quad$ $H_3C{-}C{\equiv}C{-}CH_3$

Alquino terminal $\quad$ Alquino interno

La nomenclatura IUPAC para alquinos se muestra a partir de algunos ejemplos:

$CH_3{-}CH(CH_3){-}C{\equiv}C{-}CH_2{-}CH(Br){-}CH_3$ $\quad$ $H_2C{=}CH{-}CH(CH_3){-}C{\equiv}CH$

6-bromo-2-metil-3-heptino $\quad$ 3-metil-1-penten-4-ino

Propiedades químicas de los alquinos

Reacciones de adición electrofílica

Las reacciones de adición que hemos descripto en la sección de alquenos, también las verifican los alquinos. Las reacciones se producen a menor velocidad, y esto se relaciona con la estabilidad de los carbocationes que se forman como intermediarios. Los halógenos como el bromo se adicionan generando un compuesto tetrabromado. En el primer paso la adición es preferencialmente *trans*.

$$HC{\equiv}CH \xrightarrow{Br_2} HBrC{=}CBrH \; (trans) \xrightarrow{Br_2} H{-}CBr_2{-}CBr_2{-}H$$

Los alquinos puedan transformarse en alquenos de configuración *cis* empleando un mol de hidrógeno (H_2) y un catalizador (llamado “catalizador de Lindlar”) a base de Pt, Pd o Ni. El alqueno es *cis* ya que el hidrógeno se incorpora desde la superficie del catalizador a la misma cara del enlace π.

También pueden hidrogenarse completamente a alcanos empleando exceso de hidrógeno.

$$H_3C{-}C{\equiv}C{-}CH_3 \xrightarrow[Pt/C]{H_2} (H_3C)(H)C{=}C(H)(CH_3) \xrightarrow[Pt/C]{H_2} H_3C{-}\overset{H_2}{C}{-}\underset{H_2}{C}{-}CH_3$$

Las reacciones de adición a alquinos siguen la regla de Markovnikov para cada una de las etapas de la adición:

$$H_3C{-}C{\equiv}CH \xrightarrow{BrH} (Br)(H_3C)C{=}C(H)(H) \xrightarrow{BrH} H_3C{-}\underset{Br}{\overset{Br}{C}}{-}CH_3$$

Acidez de los alquinos

El átomo de hidrógeno que está unido a un átomo de carbono hibridado sp, es ligeramente ácido y puede ser removido por una base fuerte. El amiduro de sodio ($Na^+NH_2^-$) convierte a los alquinos terminales en sus aniones *alquinuro*. Además, pueden obtenerse sales –insolubles en agua– de alquinos terminales, por ejemplo de Cu (I) , Hg (II), o Ag (I), realizando la reacción entre el alquino terminal y la correspondiente sal del metal elegido (por ejemplo $AgNO_3$) en presencia de amoníaco. En realidad la sal forma un ion complejo con el amoníaco [$AgNO_3 + 2\ NH_3 \rightarrow Ag(NH_3)_2^+\ NO_3^-$] que es soluble en agua en el medio alcalino. El exceso de amoníaco que contiene el reactivo, atrapa los iones H^+ que libera el alquino al formar la sal, de otra manera esta reacción no podría ser posible.

$$H_3C{-}H_2C{-}C{\equiv}CH + Ag(NH_3)_2^+ \longrightarrow H_3C{-}H_2C{-}C{\equiv}C\!:^-\ Ag^+ + NH_4^+ + NH_3$$

Butinuro de plata

La diferencia en acidez entre alcanos, alquenos y alquinos, puede racionalizarse considerando la hibridación del átomo de carbono. Un alquino tiene átomos de carbono hibridados sp, es decir un orbital con mayor carácter s y menos de p, que el caso de un alqueno (sp^2) o un alcano (sp^3). Los orbitales s se encuentran más cercanos al núcleo que los orbitales p. Por lo tanto el par de electrones no compartidos del ion acetiluro (sp) está más cerca del núcleo que en cualquiera de los otros, lo que estabiliza más al anión, entonces el ácido es algo más fuerte que los alquenos (aunque los alquinos y los alquenos son ácidos ***muy*** débiles). La Tabla siguiente contiene valores de pKa típicos de clases de hidrocarburos.

Clases de hidrocarburos	pKa aproximado
Alcanos	50
Alquenos	44
Alquinos terminales	25
Hidrocarburos aromáticos	43

Tabla 7. Valores aproximados de pKa de hidrocarburos

Alquenos, dienos y alquinos de interés

Etileno y acetileno

El etileno presenta una actividad biológica que lo hace importante para la agricultura. Es la fitohormona responsable de varios procesos en las plantas, acelerando la maduración de los frutos y la senescencia de flores y hojas. Las plantas lo producen de manera natural a partir de un derivado de la metionina, que es un aminoácido.

Además, es un abundante subproducto de la química del petróleo, que ocupa uno de los primeros lugares como material de partida para la producción de

compuestos en la industria química. A partir de él pueden prepararse compuestos de gran utilidad, entre ellos: estireno (etenilbenceno), etilenglicol (etanodiol), ácido acético, etanol, etilbenceno, sin embargo en su mayor parte se emplea en la fabricación del *polietileno*, un polímero sintético de gran utilidad.

Un polímero es una macromolécula de peso molecular muy grande, que se construye a partir de pequeñas unidades repetitivas. La molécula pequeña recibe el nombre de monómero, y el proceso por el cual el monómero se convierte en polímero, se llama polimerización. La preparación de polietileno tiene lugar mediante una reacción homolítica, empleando temperatura (100^{0}C), presión (1000 atm) y un catalizador (un peróxido orgánico cuya función es generar radicales libres):

$$n\,H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[1000\ atm,\ 100^oC]{RO\text{-}OR} -(CH_2\text{-}CH_2)_n-$$

Donde n = varios miles.

La reacción sería:

$$RO\cdot + H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[-\ ROH]{} H_2C{=}\dot{C}H \xrightarrow{H_2C=CH_2} H_2C{=}\overset{H}{C}-\overset{H_2}{C}-\dot{C}H_2 \xrightarrow{n\ H_2C=CH_2} -(CH_2\text{-}CH_2)_n-$$

polietileno

En la década de 1950 los químicos K. Ziegler y G. Natta crearon un tipo de catalizador que hoy se conoce con sus nombres (Ziegler-Natta) con el cual puede realizarse la reacción a presión ambiente.

El polietileno es un polímero transparente que se utiliza en forma de películas de variados espesores, en general delgadas, para realizar cubiertas (por ejemplo para invernáculos) así como bolsas de empaque, y además para realizar piezas u objetos (por ejemplo, baldes) mediante inyección a presión del

polímero fundido, en moldes. Al contrario que otros polímeros, el polietileno es transparente no sólo a la luz blanca (visible) sino también a la luz ultravioleta. Según el grado de entrecruzamiento de sus cadenas, el polietileno puede ser de *baja densidad* (la película es permeable a la humedad ambiente y otros gases) o de *alta densidad* (no permite el paso de la humedad), utilizado para realizar empaques duraderos, bidones para el envasado de productos químicos tecnológicos, etc.

Otro polímero importante es el *polipropileno,* que es similar al polietileno en su estructura molecular y propiedades, se utiliza para obtener fibras textiles (por ejemplo se mezcla con 20% de lana para la producción de abrigos tejidos); también para moldear por inyección una variedad de elementos: paragolpes para automóviles, juguetes, etc; y para realizar la extrusión de tubos y perfiles, así como el soplado de diferentes objetos huecos, por ejemplo depósitos de combustible o envases. Además se emplea para realizar empaques resistentes a la humedad, como los de galletitas.

El *acetileno* se produce en gran escala por pirólisis del metano o a partir del petróleo. Su reacción de combustión genera elevadas temperaturas, por lo que se emplea como combustible en el soplete oxiacetilénico, con el cual se alcanzan temperaturas de hasta 3500ºC, permitiendo la rápida fusión del material a soldar, sin gran propagación del calor. Esta propiedad se aplica para la soldadura autógena (por fusión sin aporte externo de material) y para el corte de láminas de hierro y acero, entre otros metales.

Actualmente representa una materia prima de gran importancia industrial; un derivado del acetileno es el cloruro de vinilo ($CH_2=CHCl$), empleado en la fabricación de plásticos y fibras textiles. La adición de agua al acetileno produce etanal, que se emplea en la fabricación de ácido acético.

Caucho

Es un producto relacionado con los dienos conjugados. Se obtiene a partir de varias euforbiáceas, mayormente de *Hevea brasiliensis*, así como de otras especies de *Hevea,* en forma de un látex (coloide con alrededor de 33% de “hidrocarburo del caucho”). El análisis de su composición ha mostrado que el hidrocarburo del caucho es un polímero formado por la unión de gran cantidad de moléculas de *isopreno*, en largas cadenas de ***cis*-1,4-poliisopreno**.

Isopreno

El látex, recolectado a partir de cortes efectuados en la corteza de los árboles, se purifica obteniéndose un producto blando, resistente, plástico e impermeable. Este caucho virgen tiene un peso molecular que oscila entre 180000 y 400000. Podemos representar parcialmente su estructura molecular como

cis-1,4-poliisopreno

A raíz de un accidente Charles Goodyear observó, cuando se le cayó una mezcla de caucho y azufre sobre una estufa caliente, que se formaba un compuesto con menor elasticidad, mayor resistencia mecánica, y que soportaba mejor la acción del calor y la oxidación. Por calentamiento del caucho con un porcentaje bajo de azufre (2-3%), mejoran sustancialmente sus propiedades (mayor resistencia mecánica, mayor resistencia al calentamiento).

Este proceso se denomina ***vulcanización***. En esta reacción, el azufre forma enlaces disulfuro y trisulfuro entre las cadenas del caucho natural, aumentando el entrecruzamiento de las mismas y disminuyendo la cantidad de enlaces dobles presentes.

Conocida la composición del caucho natural, se intentó polimerizar el dieno original para obtener sintéticamente el producto. Hoy se conocen varios cauchos sintéticos, obtenidos por polimerización de los siguientes hidrocarburos: acetileno, isopreno, butadieno y estireno-butadieno. Su principal utilidad es la fabricación de neumáticos.

Petróleo y derivados

El petróleo constituye el combustible fósil actualmente más importante. Es un recurso natural no renovable, mezcla homogénea compleja de hidrocarburos y pequeñas cantidades de otros compuestos, formados en el curso de millones de años por la transformación de grandes cantidades de zooplancton y algas, depositadas en el fondo de antiguos mares y cubiertas por gruesas capas de sedimentos. Entre los compuestos que lo constituyen se encuentran: alcanos, cicloalcanos, hidrocarburos aromáticos, alquenos, alquinos y dienos. Además contiene pequeñas cantidades de compuestos oxigenados, sulfurados y nitrogenados (alrededor de 2-5%).

Sus propiedades y composición son muy variables y dependen de su procedencia. Se presenta como un líquido, en general viscoso y oscuro. Es menos denso que el agua y soluble en solventes orgánicos.

El petróleo crudo no se utiliza tal cual se lo extrae, sino que se somete a destilación fraccionada para separarlo en fracciones o “cortes” que son mezclas más simples de hidrocarburos. Las fracciones más importantes se incluyen en la Tabla 8.

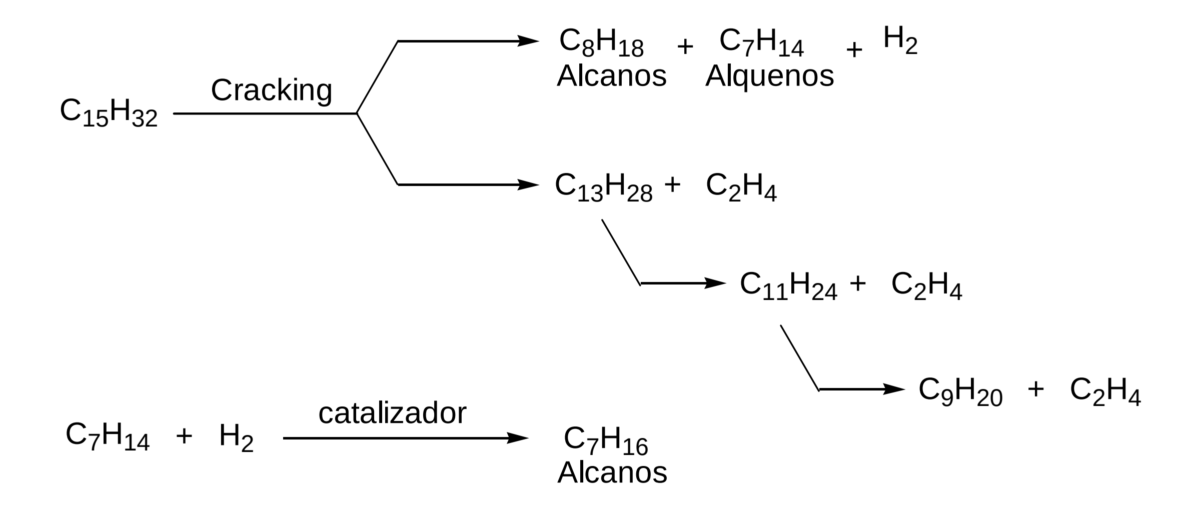
En la destilación primaria, el petróleo se calienta hasta que hierve aproximadamente a 400°C, y se introduce en la parte baja de una torre de destilación primaria, donde los vapores ascienden y se condensan

selectivamente al enfriarse, de modo que los compuestos más volátiles llegan más arriba en la columna, y los compuestos de mayor punto de ebullición progresan mucho menos, quedando más cerca de la parte baja de la columna de destilación.

Intervalo de ebullición	**Denominación**	**Número de átomos de C**	**Utilización**
<20°C	Gas licuado de petróleo	C3-C4	Combustible y materia prima industrial
20-80°C	Éter de petróleo,	C5-C6	Disolventes
80-120°C	Éter de petróleo,	C6-C8	Disolventes
30-180°C	Naftas	C6-C10	Combustibles
170-240°C	Querosén	C9-C15	Combustible, disolvente industrial
200-300°C	Gasoil	C11-C16	Combustible diesel
260-600ºC	Fueloil	C14-C70	Combustibles industriales
>400°C		C25-…	Aceites lubricantes, parafina, asfalto

Tabla 8. Fracciones resultantes de la destilación primaria del petróleo

La fracción que mayor demanda tiene es la de naftas y constituye aproximadamente un 25% del total producido por la destilación primaria. Se la emplea como combustible y como materia prima para la industria química y de plásticos entre otras. Por tal razón se han desarrollado diferentes procedimientos para la conversión de otras fracciones en naftas. El principal procedimiento se llama craqueo (cracking) (*to crack* significa romper). Este proceso consiste en la ruptura de las cadenas de carbonos en los hidrocarburos de elevado peso molecular, dando lugar a la formación de moléculas más pequeñas, como se muestra en el esquema de la página siguiente, en el cual se ejemplifican las reacciones del proceso de craqueo, con un alcano de partida de 15 átomos de carbono.



El craqueo ocurre a temperaturas elevadas (800-850°C) o cuando se lleva a cabo en presencia de catalizadores, a 400-500°C; y por este procedimiento se obtienen, además de alcanos, alquenos e hidrógeno. Éstos últimos se transforman en alcanos a través de procesos de hidrogenación.

CAPÍTULO 8

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS

En el año 1825 el científico Michael Faraday descubrió un líquido incoloro de olor penetrante, actualmente llamado benceno. El mismo es considerado como referencia de una clase de compuestos llamados *compuestos aromáticos*. Muchos de ellos, de estructuras sencillas y relacionados estructuralmente con el primero, fueron encontrados en plantas. Los mismos presentaban olores y sabores agradables y por dicha razón se los llamó compuestos aromáticos. En la actualidad se los ubica bajo ese nombre, ya no por sus aromas sino por sus propiedades químicas características.

Estructura del benceno

Las primeras evidencias acerca de su estructura sugirieron que la molécula estaba formada sólo por carbono e hidrógeno, de ahí que fuese clasificado como hidrocarburo y la relación entre carbono e hidrógeno de 1:1 sugirió una estructura altamente insaturada. Posteriormente se determinó su fórmula molecular: C_6H_6. No obstante y a pesar de su fórmula molecular, el benceno no se comporta como un compuesto insaturado, ya que no reacciona en los ensayos de adición de bromo y de oxidación con permanganato de potasio. Las reacciones características del benceno son las de sustitución. Por ejemplo el benceno reacciona con bromo, en presencia de un catalizador ácido de Lewis como el $FeBr_3$, para dar bromobenceno:

$$\text{Benceno} + Br_2 \xrightarrow{FeBr_3} \text{Bromobenceno} + HBr$$

En la reacción considerada sólo se obtiene un derivado monobromado, indicando que los seis hidrógenos del benceno son equivalentes.

Friedrich A. Kekulé, en 1865, propuso la primera estructura para la molécula de benceno. En ellos los seis átomos de carbono están unidos formando un hexágono regular y para completar la valencia de los carbonos sugirió que el anillo se completara por tres enlaces dobles conjugados. Kekulé propuso que "los enlaces simples y dobles se intercambiaban de manera tan rápida que sería imposible llevar a cabo reacciones de adición al enlace doble tal cual lo hacen los alquenos y los alquinos":

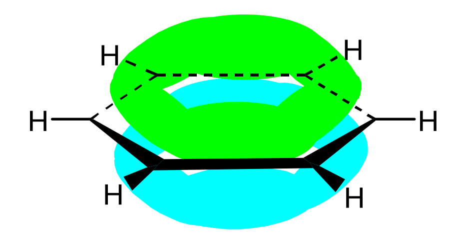
(Kekulé, 1865)

Hoy sabemos que *lo anterior no es así*. Las estructuras de Kekulé representan dos estructuras contribuyentes al híbrido de resonancia del benceno, y difieren solamente en la posición de los electrones:

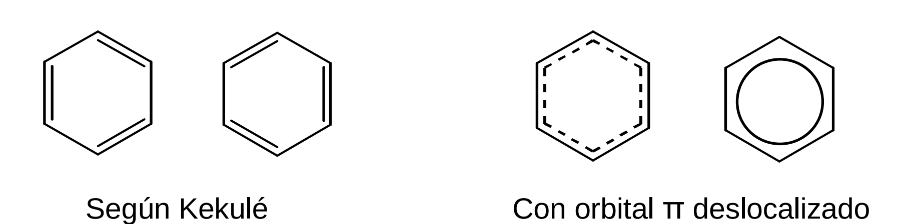
Experimentos de difracción de rayos X apoyan esta estructura. La molécula de benceno es plana, y cada átomo de carbono ocupa los vértices de un héxagono regular. La longitud de cada uno de los seis enlaces carbono-carbono es 1.39 Å, una longitud intermedia entre un enlace simple y uno doble.

La teoría de los orbitales moleculares nos dice que cada átomo de C que está unido a otros tres átomos (dos carbonos y un hidrógeno), presenta hibridación sp^2. Dos orbitales sp^2 de cada carbono se solapan con orbitales iguales de los carbonos adyacentes para formar los enlaces sigma del anillo hexagonal. El tercer orbital sp^2 de cada carbono se solapa con el orbital 1s de un átomo de hidrógeno para formar los enlaces sigma C–H.

En un plano perpendicular al de los tres orbitales sp^2, cada carbono presenta un orbital p con un electrón. Los orbitales p de los seis átomos de carbono se solapan lateralmente y forman orbitales π. Los lóbulos del orbital π más estable son nubes electrónicas a ambos lados del plano que contiene los átomos:



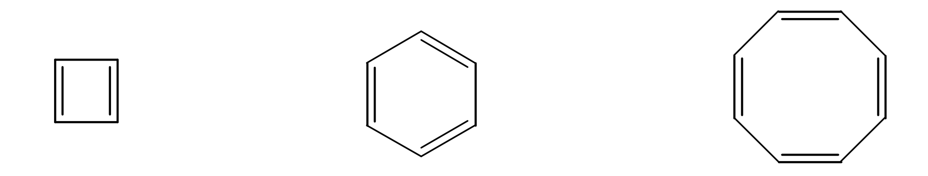
La representación del benceno en el plano puede ser realizada empleando las *estructuras de Kekulé*, o con *líneas continuas y de trazos que simbolizan el orbital π deslocalizado como enlaces intermedios entre simples y dobles*, o con un *círculo en el interior del hexágono, que representa el orbital pi deslocalizado*.



Según Kekulé   Con orbital π deslocalizado

Aromaticidad: la regla de Huckel

En los comienzos se suponía que las propiedades químicas características del benceno se manifestarían en todos los polienos cíclicos, es decir, en todos aquellos que tuvieran dobles y simples enlaces alternados:



Sin embargo, ni el ciclobutadieno ni el ciclooctatetraeno presentan las reacciones típicas de los compuestos aromáticos. Por ejemplo, el bromo se decolora en contacto con estos compuestos, y el permanganato oxida sus dobles enlaces. Por lo tanto para que un compuesto sea aromático debe cumplir siguientes condiciones:

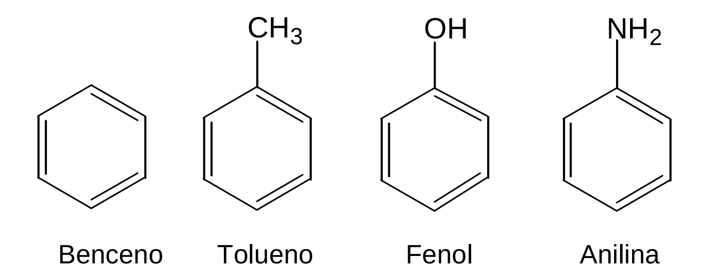
1) Tener una estructura cíclica con conjugación cerrada (continua).
2) La estructura tiene que ser plana, para que el solapamiento de los orbitales p sea efectivo.
3) Cumplir la regla de Hückel, que dice: *Para que un compuesto sea* ***aromático****, el número de electrones π en el sistema cíclico tiene que ser* ***4n+2****, siendo n un número real*. Si el número de electrones π en el sistema cíclico es 4n, siendo n un número entero, el compuesto es antiaromático y por lo tanto será poco estable.

Regla de Hückel: **Nº e^- π = 4n + 2** con n = 0, 1, 2, 3 ...

El benceno tiene 6 electrones π, luego es aromático
El ciclobutadieno tiene 4 electrones π, luego es antiaromático
El ciclooctadieno tiene 8 electrones π, luego es antiaromático

Nomenclatura

Muchos compuestos aromáticos se conocieron y estudiaron mucho antes que surgiera la nomenclatura IUPAC sistemática, por dicha razón muchos de ellos llevan nombres triviales. Veamos algunos ejemplos:



Benceno Tolueno Fenol Anilina

Los derivados del benceno con un sustituyente se nombran con respecto al benceno:

I NO_2 $CH_2CH_2CH_3$

Iodobenceno Nitrobenceno Propilbenceno

La presencia de dos sustituyentes genera tres posibles isómeros que se designan con los prefijos *orto, meta y para (o-, m-, p-)* respectivamente:

I I Cl Cl Br Br

o-diiodobenceno *m*-diclorobenceno *p*-dibromobenceno

Cuando en el anillo aromático de benceno hay más de dos sustituyentes se debe designar su posición numerando el anillo:

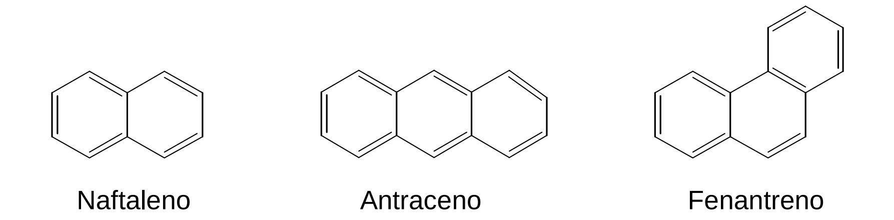
CH_2CH_3 CH_2CH_3 CH_2CH_3 Br Br Cl

1,2,4-trietilbenceno 1,2-dibromo-4-clorobenceno

Por último, es importante destacar que el radical $\cdot C_6H_5$ derivado del benceno recibe el nombre de *radical* ***fenilo***.

Sistemas de anillos condensados

Los *anillos condensados o fusionados* son los que comparten dos átomos de carbono y un enlace. Los compuestos formados por dos o más anillos de benceno fusionados se denominan *hidrocarburos aromáticos polinucleares*.
El *naftaleno* es el hidrocarburo aromático polinuclear más simple. Consta de dos anillos de benceno condensados. Tanto el *antraceno* como el *fenantreno* son hidrocarburos polinucleares tricíclicos:



Naftaleno Antraceno Fenantreno

Varios de los hidrocarburos aromáticos policíclicos mayores, con cuatro o más anillos fusionados, son cancerígenos. Se forman en pequeñas cantidades en la combustión incompleta de compuestos orgánicos, por ejemplo en motores de combustión interna. Están adsorbidos sobre las partículas de carbón del hollín (humos negros) que despida un motor. Por lo cual están presentes en la atmósfera de las ciudades, en concentraciones de partes por millón. La lluvia

los lava y transfiere al suelo y a los cursos de agua. También se forman a partir de las grasas, cuando se produce su pirólisis en la superficie del carbón encendido en brasas.
Luego de su ingestión, el organismo trata de eliminar estos compuestos extraños, oxidándolos a compuestos hidroxilados a fin de aumentar su solubilidad en agua –ya que en su estado original de hidrocarburos, son insolubles por no ser polares– y eliminarlos entonces por la orina. Durante esas reacciones bioquímicas se generan epóxidos, compuestos reactivos, que eventualmente pueden atacar y unirse a moléculas biológicas de importancia como por ejemplo de ADN. En individuos susceptibles la exposición frecuente a estos compuestos puede originar tumores en la vejiga.

Propiedades Químicas

Reacciones de sustitución electrofílica

Como hemos estudiado en la sección correspondiente a Estructura, *un híbrido de resonancia es siempre más estable que cualquiera de sus estructuras contribuyentes*. La *energía de estabilización* de una molécula (o *energía de resonancia*) es la diferencia de energía entre el valor experimental medido para el compuesto real, y la energía calculada para la estructura contribuyente más estable. El benceno, debido a su estructura aromática, posee una energía de resonancia de 36 Kcal/mol, que representa un valor considerable. Como consecuencia de esto, el benceno y sus derivados reaccionan de tal manera de conservar su estructura aromática y por consiguiente su estabilización debida a la resonancia.
Las reacciones características de los compuestos aromáticos son las de *sustitución electrofílica aromática (SEA)*. En esta reacción entre el compuesto aromático y un electrófilo, se produce el *reemplazo de uno de los átomos de hidrógeno del anillo aromático (que es expulsado como ión hidrógeno) por el electrófilo reactivo,* de acuerdo al siguiente esquema general de reacción:

H + E^+ $\longrightarrow$ E + H^+

Algunos ejemplos de estas reacciones son la halogenación, la sulfonación, la nitración y las alquilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts.

Mecanismo de la Sustitución Electrofílica Aromática (SEA)

El mecanismo general de esta reacción implica el ataque de un electrófilo al anillo aromático, que se comporta como nucleófilo. El electrófilo se une a uno de los átomos de carbono del anillo, formando un enlace σ mediante dos de los electrones π del sexteto de electrones. Entonces, el carbono atacado adquiere una hibridación sp^3.

El carbocatión formado, que es un *intermedio de reacción*, no es aromático pero deslocaliza su carga por lo cual tiene una cierta estabilidad. A dicho carbocatión estabilizado por la resonancia se lo llama "complejo sigma". La sustitución se completa cuando el átomo de carbono sp^3 –el mismo que se unió al electrófilo– elimina un protón y el anillo restablece su aromaticidad (Figura 27).

Este mecanismo de SEA es general para el ataque de cualquier electrófilo y se caracteriza por producirse en dos etapas, *la primera es lenta* porque depende del choque entre dos partículas, *en consecuencia determina la velocidad de la reacción global*; e implica la reacción entre el electrófilo y el benceno, con la pérdida de aromaticidad debido a la formación del complejo sigma. *La segunda etapa* (que *es rápida* porque todos los átomos necesarios están en el mismo ion) implica la pérdida del protón a partir del complejo sigma, con el restablecimiento de la aromaticidad, y la consiguiente formación del producto de reacción final.

Etapa 1

H E + H E H E + E+ + +

Etapa 2

H E + H E H E + + E + H+

Figura 27. Mecanismo de una reacción general de sustitución electrofílica aromática

Veamos a continuación diferentes ejemplos de esta reacción, con distintos electrófilos:

Sulfonación

Es la reacción mediante la cual se introduce un grupo $–SO_3H$ (función "ácido sulfónico") en un anillo aromático. Una *sulfonación* involucra como electrófilo al *SO_3*, cuya estructura estudiamos en el Capítulo 3. El SO_3 puede formarse a partir de ácido sulfúrico concentrado (98% p/p) o de ácido sulfúrico fumante (el cual contiene SO_3 disuelto en ácido sulfúrico 100%). *Aún siendo una molécula neutra el SO_3 es un electrófilo fuerte* (repasa su estructura). Ciertos sulfonatos (sales de ácidos sulfónicos) son emulsionantes, y se utilizan al realizar la formulación de agroquímicos. A manera de ejemplo de esta reacción, incluimos en la siguiente página la formación de ácido bencenosulfónico.

Halogenación

Los alquenos reaccionan con halógenos para dar productos dihalogenados, mediante reacciones de adición. En cambio, el benceno no reacciona con Cl_2 o con Br_2 formando un producto dihalogenado, sino un monohalogenado. Y para que el benceno reaccione con el halógeno, la reacción debe llevarse a cabo en presencia de un catalizador, ácido de Lewis, como el correspondiente haluro férrico. Por ejemplo, consideremos la bromación:

Como el bromo molecular no es suficientemente electrofílico como para ser atacado por el benceno, la reacción se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas (pequeñas) de $FeBr_3$. Uno de los átomos de la molécula de bromo interactúa con el átomo de hierro del catalizador. Esta interacción ácido-base de Lewis genera un intermedio que finalmente forma el anión $FeBr_4^-$ (en el cual todos los átomos tienen su octeto completo), y el electrófilo Br^+.

A continuación, tiene lugar la bromación del benceno, de acuerdo al mecanismo general que hemos examinado en la Figura 27. El ataque electrofílico del ion Br^+ (bromonio) al benceno lleva a la formación del complejo sigma (Etapa 1). Este intermedio es atacado por el ión $FeBr_4^-$, que atrapa el protón saliente, formando el bromobenceno, BrH y regenerando el $FeBr_3$, en la Etapa 2.

Nitración

El benceno reacciona con ácido nítrico concentrado, en caliente y en presencia de ácido sulfúrico, formando nitrobenceno. El ácido sulfúrico protona al ácido nítrico generando el ion nitronio ($^+NO_2$), que es el electrófilo de la reacción de sustitución electrofílica aromática:

Y el ion nitronio reacciona con el benceno formando el complejo sigma, que a continuación, pierde un protón para dar lugar al nitrobenceno. La reacción global se indica a continuación:

Alquilación de Friedel-Crafts

Los científicos Charles Friedel y James Crafts descubrieron en 1877 que el benceno reacciona con halogenuros de alquilo, en presencia de ácidos de Lewis como el cloruro de aluminio ($AlCl_3$), para dar alquilbencenos. A continuación se indica un ejemplo:

$$C_6H_6 \xrightarrow[50^{o}C]{(CH_3)_3CCl\ /\ AlCl_3} C_6H_5C(CH_3)_3 + ClH$$

El ión *ter*-butilcarbonio es el electrófilo del proceso y se genera mediante la reacción entre el cloruro de *t*-butilo y el $AlCl_3$; y como quedó expresado, el mecanismo de la reacción puede racionalizarse en las etapas siguientes:

1) El ión *ter*-butilcarbonio generado reacciona con el benceno para formar el complejo sigma, y

2) La pérdida del protón en el complejo sigma lleva al producto de sustitución.

El catalizador $AlCl_3$ se regenera en la última etapa de la reacción, por esto basta con usar una cantidad pequeña. En la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se emplea una amplia variedad de halogenuros secundarios y terciarios, que generan carbocationes relativamente estables. En la *formación del electrófilo*, R simboliza un grupo alquilo secundario o terciario:

$$R—\ddot{Cl}: + AlCl_3 \rightleftharpoons R—\overset{+}{Cl}—\overset{-}{AlCl_3} \rightleftharpoons R^{+} + AlCl_4^{-}$$

Acilación de Friedel-Crafts

La reacción de acilación de Friedel-Crafts consiste en la introducción de un grupo acilo en un anillo aromático, formando una cetona aromática. En esta

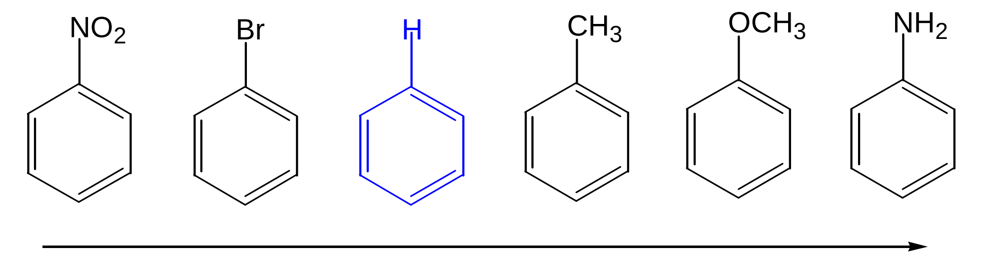
reacción, la especie electrofílica es un carbocatión acilo, que se genera mediante la reacción entre un cloruro de acilo y un ácido de Lewis.

En primer lugar, el cloruro de acilo (base de Lewis) reacciona con el catalizador $AlCl_3$ formando un aducto intermedio, el cual genera el ion acilio, estabilizado por resonancia. El mecanismo de la reacción de acilación es similar al de la reacción de alquilación. El ión acilio es el electrófilo y reacciona con el benceno formando un complejo sigma, que pierde el protón y da lugar a la cetona aromática. La reacción global es:

Hasta aquí hemos analizado los principales ejemplos de reacciones de sustitución electrofílica aromática. Veamos ahora cómo ocurren estas reacciones sobre un anillo aromático que contiene un sustituyente.

Sustitución electrofílica aromática en bencenos monosustituídos: reactividad y orientación

Los siguientes compuestos se han ordenado según su facilidad para experimentar la nitración (es decir, según su velocidad para reaccionar). Se observa el siguiente orden de reactividad:



Si se toma al benceno como referencia, se puede observar que algunos sustituyentes (como el $–NH_2$ y el $–CH_3$) aceleran la reacción de sustitución electrofílica aromática, mientras que otros sustituyentes como el –Br o el $–NO_2$ la retardan. Este comportamiento puede justificarse por la capacidad donadora o atractora de electrones del sustituyente.

Si la velocidad de la reacción depende de la facilidad con que el anillo ataca al electrófilo, entonces los sustituyentes que ceden electrones al anillo acelerarán la reacción, mientras que los sustituyentes que le sustraen electrones disminuyen la densidad electrónica del anillo y por lo tanto, disminuirán la velocidad de la reacción. Los efectos inductivos y de resonancia que ya conocemos son los responsables de esas diferencias de comportamiento causadas por los sustituyentes.

Además, por su parte, los sustituyentes que *ya se encuentran presentes* en un anillo aromático, condicionan la posición que ocupará preferencialmente el nuevo sustituyente.

Por ejemplo, las reacciones de SEA son 25 veces más rápidas sobre el tolueno que sobre el benceno, y por ello decimos que el tolueno *está activado* respecto del benceno para la reacción de SEA (siempre se toma al benceno como referencia). Por otra parte, en la nitración del tolueno se forman dos productos mayoritarios, por la sustitución en sus posiciones *orto* y *para*:

CH_3 $\xrightarrow{HNO_3/H_2SO_4}$ CH_3, NO_2 + CH_3, NO_2 + CH_3, NO_2

59% 37% 3%

Por otro lado, la nitración de nitrobenceno ocurre a una velocidad muchísimo menor que la nitración de benceno y conduce principalmente a la formación del isómero meta.

NO_2 $\xrightarrow{HNO_3/H_2SO_4}$ NO_2, NO_2 + NO_2, NO_2 + NO_2, NO_2

7% 0 % 73%

Este tipo de comportamiento se observa en todas las reacciones de sustitución electrofílica aromática (cloración, bromación, sulfonación). *Cuando reacciona el tolueno se obtiene la sustitución en orto- y en para-; mientras que con el nitrobenceno o la metil fenil cetona se produce la sustitución en la posición meta.*

En general los grupos se pueden clasificar en dos categorías: algunos grupos son *orientadores a las posiciones orto y para*, y otros son *orientadores a la posición meta*. En la Tabla 9 podemos encontrar los principales grupos que habitualmente se encuentran sustituyendo a los anillos aromáticos, clasificados por conjuntos, según la *orientación* y *activación o desactivación* que producen. Analicemos esta clasificación de los grupos funcionales, teniendo en cuenta los efectos electrónicos involucrados.

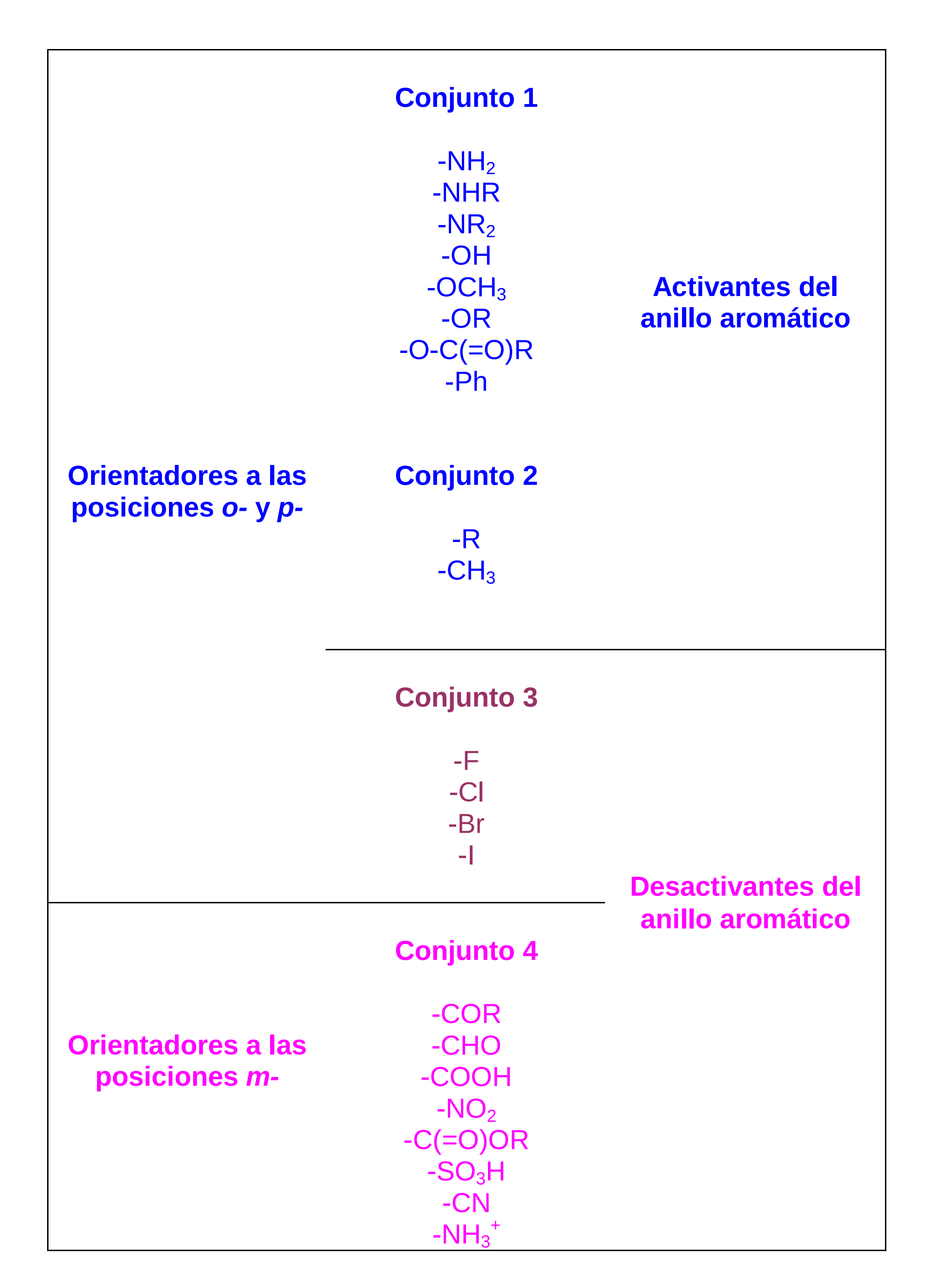


Tabla 9. Efectos de orientación y de activación de los grupos funcionales más comunes

Grupos funcionales incluidos en el conjunto 1

Este conjunto comprende los grupos funcionales que poseen electrones no compartidos sobre el átomo directamente unido al anillo aromático, como por ejemplo los halógenos, las aminas, los fenoles y éteres:

$-\ddot{\underset{..}{Br}}:$ $-\ddot{\underset{..}{O}}H$ $-\ddot{N}H_2$

En todos estos casos, el par electrónico no compartido está conjugado con el anillo y puede estabilizar una carga positiva adyacente a él.

Veamos como ejemplo la nitración de metoxibenceno ("anisol"): En la primera etapa el ion nitronio podría atacar a un átomo de carbono del anillo, en cualesquiera de las posiciones orto, meta o para respecto del grupo metoxilo. Las formulaciones de la formación de los respectivos complejos sigma se muestran en la figura 28.

En algunas de las estructuras contribuyentes, la carga se encuentra en el carbono vecino al átomo de oxígeno del metoxilo, y entonces se deslocaliza hacia el oxígeno. Se genera una estructura contribuyente (coloreada en azul), que es particularmente favorable porque todos sus átomos tienen el octeto completo. Al tener la carga más distribuida, los intermediarios correspondientes a la reacción en las posiciones o- y p- son más estables que el originado por un ataque en m-. Requieren menos energía para formarse por lo cual efectivamente se forman.

Figura 28. Formación de los tres intermedios de reacción posibles en la nitración de anisol

Los grupos que contienen pares de electrones no compartidos en el átomo unido al anillo, se comportan como directores a las posiciones o- y p-

Estos grupos interactúan con el anillo aromático mediante el efecto de resonancia, donando electrones hacia el anillo. Pero además opera (necesariamente) el efecto inductivo, que es opuesto (hacia el oxígeno). Al pertenecer tanto el carbono como el oxígeno al mismo período de la Tabla Periódica, sus radios atómicos son similares y la superposición de sus orbitales p es eficiente. Luego, la resonancia es importante, más importante que el efecto inductivo, y en consecuencia predomina. Estos grupos son entonces, donadores de electrones hacia el anillo aromático, y por lo tanto lo activan.

Grupos funcionales incluidos en el conjunto 2 (grupos alquilo)

En la primera etapa de la nitración del tolueno, el ion nitronio podría unirse a un carbono del anillo en cualquiera de las posiciones, *orto*, *meta* o *para*, respecto al grupo metilo que posee el tolueno. En la formulación de los intermedios de reacción posibles (Figura 29) podemos ver que en dos intermedios (correspondientes a la reacción en las posiciones *orto* y *para*) la carga positiva está, en parte, en el carbono que tiene unido el grupo metilo.

El grupo existente unido al anillo aromático es un alquilo, por lo tanto ejerce un efecto inductivo estabilizando la carga en tales estructuras contribuyentes, coloreadas en azul en la Figura 29. Debido al efecto inductivo (simbolizado en las formulaciones), el grupo alquilo dirige la sustitución electrofílica a las posiciones *orto* y *para* (ya que los respectivos intermedios son los más estables). Todos los grupos alquilo, y el grupo fenilo, son directores a las posiciones *orto* y *para*.

Figura 29. Formación de los tres intermedios de reacción posibles en la nitración de tolueno

Grupos funcionales incluidos en el conjunto 3 (halógenos)

Presentan electrones no compartidos como los grupos funcionales del conjunto 1, y deslocalizan los electrones en la misma forma. Pero, tanto el cloro, como el bromo y el iodo poseen un radio atómico mayor al del carbono, por lo cual la superposición de orbitales p no es eficiente. En consecuencia, el efecto de resonancia es débil. En contraposición, el efecto inductivo es fuerte, por lo que predomina. El fluor tiene un radio similar al carbono, pero el efecto inductivo es muy intenso, y por estas razones los halógenos orientan a las posiciones *orto* y *para*, pero desactivan el anillo.

Grupos funcionales incluidos en el conjunto 4

Presentan en general un átomo electronegativo unido al anillo, con un enlace múltiple a otro átomo electronegativo. Tomemos como sustrato el nitrobenceno y analicemos su nitración:

NO_2 — HNO_3/H_2SO_4 → NO_2, NO_2 + NO_2, NO_2 + NO_2, NO_2

6% 93% 1%

Nuevamente se puede considerar la formación de los tres intermedios posibles (Figura 30). Éstos tienen la carga positiva repartida en tres átomos de carbono. Pero en la formulación de dos de los intermedios, una de las estructuras contribuyentes tiene la carga positiva en el átomo de carbono contiguo al grupo nitro. Esta estructura es marcadamente desfavorable (coloreada en rojo) y casi no contribuye a la distribución de la carga. En consecuencia los dos intermedios (en las posiciones *o*- y *p*-) deslocalizan la carga principalmente en dos posiciones, resultando menos estables que el intermediario correspondiente al ataque en *meta*. El efecto de resonancia, que deslocaliza la carga positiva en el anillo, en general se suma al efecto inductivo, por lo que todos estos grupos funcionales desactivan el anillo aromático y orientan la SEA a la posición *meta*.

Otro tipo de sustituyente con las mismas características de orientación y desactivación es el que tiene N positivo (iones amonio cuaternario, $-NR_3^+$, o iones amonio convencionales, por ejemplo $-NHR_2^+$).

Figura 30. Formación de los intermedios de reacción posibles en la nitración de nitrobenceno

Problema de aplicación:

- Formula los intermedios de reacción posibles para la cloración de cada uno de los siguientes compuestos. Intenta predecir los efectos de activación y orientación. Representa la estructura del/de los producto/s de esa reacción:

  - Metil fenil cetona (acetofenona)
  - Ácido benzoico
  - Anilina
  - Clorobenceno
  - 4-nitro-1-etoxibenceno

CAPÍTULO 9

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS SENCILLOS

Los *compuestos heterocíclicos* tienen una gran relevancia en la naturaleza. La gran mayoría de las moléculas de importancia biológica contiene un heterociclo en alguna porción de su estructura. Son ejemplos los hidratos de carbono, algunos aminoácidos presentes en las proteínas, y los ácidos nucleicos; los alcaloides; los flavonoides, varios antibióticos, las clorofilas, etc.

Estructura y clasificación de los compuestos heterocíclicos

Las moléculas de los compuestos heterocíclicos contienen al menos un anillo, con al menos un átomo que no es de carbono. Llamaremos "*heterociclo*" a un anillo con estas características. El átomo diferente a C, se denomina *heteroátomo*. Los heteroátomos más comunes en los compuestos naturales, son el N, el O y el S. En compuestos de síntesis pueden introducirse otros heteroátomos además de los nombrados, por ejemplo P, Si, Se, B.
A fin de entender las propiedades más importantes de los compuestos heterocíclicos de interés biológico, cuyas moléculas tienen estructuras de cierta complejidad, vamos a abordar inicialmente el estudio de compuestos heterocíclicos relativamente sencillos.

Podemos clasificar los compuestos heterocíclicos en dos grandes grupos:
1) Los *heterociclos no aromáticos*, que son similares a compuestos ya presentados y que serán estudiados en detalle en capítulos siguientes. Si tienen N son aminas cíclicas. Si tienen O son éteres cíclicos. Si tienen S son tioéteres, etc. Sus respectivas propiedades son muy similares (especialmente las propiedades químicas) a las de los correspondientes compuestos acíclicos.

2) Los *heterociclos aromáticos*, que tienen estructuras moleculares similares a la del benceno. Recordemos que para que un compuesto sea aromático debe cumplir como condiciones: a) Tener un anillo insaturado con conjugación continua, y b) Contener en ese anillo un número de electrones π permitido por la expresión de Hückel (repasar en el Capítulo 8, sección “Aromaticidad: la regla de Hückel”).
Como podemos comprobar, para que un heterociclo sea aromático los números permitidos de electrones π que puede contener son 2, o 6, o 10, o 14,… etc.

Heterociclos aromáticos de 6 átomos

Comenzaremos considerando un heterociclo de 6 átomos con un átomo de N. Este compuesto se llama *piridina*.
La piridina es líquida y de olor desagradable, es soluble tanto en benceno u otros aromáticos (debido al parecido de sus estructuras), como en agua ya que puede formar enlace de hidrógeno mediante su par de electrones no compartido. Es más polar que el benceno, lo cual se refleja en sus puntos de ebullición (benceno 80ºC; piridina 114°C). La piridina está presente como parte de la estructura de numerosos compuestos, podemos mencionar entre ellos la *nicotina*, alcaloide presente en las hojas de tabaco, que fue usada como plaguicida debido a su alta toxicidad. También está en el *ácido nicotínico*, una de las vitaminas del complejo B (*B3*), hidrosoluble, que previene la *pelagra*, enfermedad por avitaminosis que se caracteriza por el desarrollo de piel sumamente áspera. Su amida, la *nicotinamida*, está presente en dinucleótidos esenciales en el metabolismo celular, como el NADH.

La estructura de la piridina es análoga a la de un benceno al que se ha cambiado un CH por un N. También como el benceno, la piridina presenta un orbital π que cubre todo el anillo y contiene 6 electrones. En la Figura 31 se representa la formación del orbital aromático de piridina.

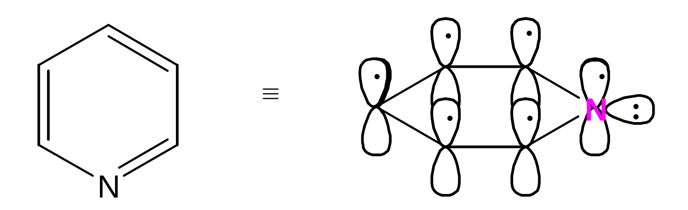


Figura 31. Representación de la estructura de piridina

Notemos que en la estructura de orbitales, todos los átomos del anillo (incluido el N) tienen hibridación sp^2, por lo tanto poseen un orbital p no mezclado, en el cual cada C y el N ubican un electrón. El N además ubica dos electrones en un orbital sp^2 dirigido hacia fuera del anillo. El átomo de N lleva el número 1 y a continuación se numera el resto del anillo. Los C vecinos al N se llaman también "carbonos alfa" (C2 y C6), los C3 y C5 se llaman "carbonos beta" y el C4, "carbono gamma".

En la formulación de la resonancia de piridina (Figura 32) vemos que en la estructura de Lewis inicial, entre el N y uno de sus C vecinos hay un enlace doble. La resonancia se representa a partir del mismo, que se polariza hacia el N; en consecuencia en la siguiente estructura contribuyente tanto el N como el C2 tienen carga formal. La representación de las estructuras contribuyentes restantes, deslocaliza la carga *positiva* en el anillo.

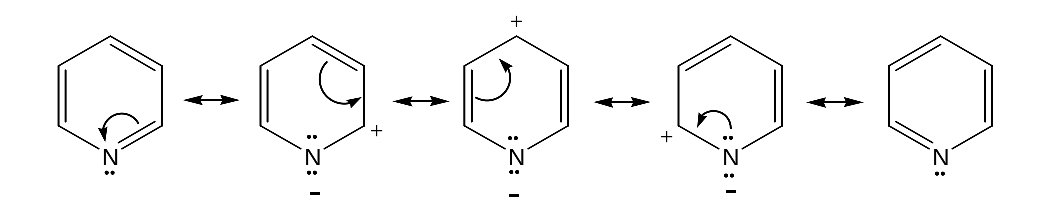


Figura 32. Conjunto de estructuras contribuyentes de resonancia de piridina

Si representamos el híbrido de resonancia como el promedio ponderado de las estructuras contribuyentes podemos comprobar que, por un lado, todos los enlaces son intermedios entre simples y dobles, y que el N tiene un par de

electrones no compartidos (notemos que *no participa en la resonancia*, debido a estar en el orbital sp^2). Este par de electrones no compartidos es el responsable de que la piridina sea una *base* (débil) y forme sales con los ácidos fuertes. Además, podemos ver que la distribución de cargas parciales deja al N con δ- y a los C numerados como 2, 4 y 6 con δ+:

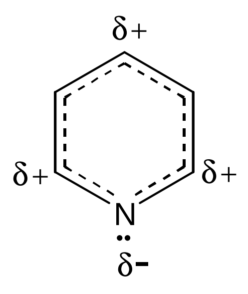


Figura 33. Representación del híbrido de resonancia de piridina

La distribución de cargas originadas en la resonancia mostrada en la Figura 33, confiere propiedades particulares al anillo de piridina. Es un anillo muy ***desactivado*** *para las reacciones de S.E.A.*, más que el nitrobenceno. En consecuencia la piridina tiene una gran dificultad para ser atacada por un electrófilo; y cuando a pesar de la repulsión ésto se logra, el electrófilo atacante es orientado a la posición 3. Pocas reacciones de S.E.A. ocurren sobre la piridina, y cuando lo hacen, es en condiciones muy drásticas de temperatura y concentración de reactivos.

Una justificación más rigurosa para esta orientación la provee la comparación de las estabilidades relativas de los diferentes intermedios posibles de la reacción (Figura 34).

En estas formulaciones, vemos que cuando suponemos que la piridina es atacada en sus posiciones 2 o 6, en una de las estructuras contribuyentes (coloreada en rojo) el N (electronegativo!) tiene su "octeto" incompleto y además tiene carga formal positiva. Como hemos visto al principio del curso, este tipo de estructuras contribuye extremadamente poco al híbrido de resonancia; por lo que podemos considerarla "*extremadamente inestable*",

“desfavorable” o aun “despreciable”. Otro tanto podemos observar en la formulación del intermedio resultante del ataque en la posición 4. En cambio, cuando lo hace en las posiciones 3 o 5 (a pesar de la repulsión que experimenta el electrófilo al atacar un anillo que tiene su mismo tipo de carga), ninguna de las estructuras contribuyentes tiene estas características desfavorables.

De los tres intermedios de reacción posibles, en dos de ellos las formulaciones muestran solamente dos estructuras contribuyentes no despreciables; en la restante las estructuras significantes son tres. Por lo cual, en el intermedio de la reacción en C3 la carga está más distribuida en la estructura, en consecuencia

Figura 34. Posibles intermedios de una reacción de S.E.A. sobre piridina

el intermedio es más estable, requiere menos energía para formarse y es el que efectivamente se forma.

Así como la piridina no tiene mayor tendencia a intervenir en reacciones de S.E.A., puede experimentar reacciones de *sustitución nucleofílica aromática (S.N.A.)*, ya que está *activada para el ataque de un nucleófilo fuerte* (ver la Figura 33), especialmente cuando la piridina está sustituida en C2, C4 o C6 por

un átomo o grupo electronegativo que pueda ser sustituido y desplazado como un anión estable (en el cual se distribuya eficientemente la carga negativa); por ejemplo, un halógeno:

La formulación anterior es el *mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática* del ion cianuro sobre la 4-cloropiridina. En este caso el intermedio de la reacción, que es similar al de la SEA, tiene carga *negativa* deslocalizada. La estructura coloreada en azul es favorable, ya que tiene la cara negativa sobre un átomo electronegativo.

Recordemos que un nucleófilo es *más fuerte cuanto menos electronegativo es el átomo que posee el par de electrones no compartidos*. Además, mencionemos que resulta mucho más fácil desplazar un átomo de halógeno, que uno de hidrógeno.

Resolvamos la ejercitación siguiente aplicando los conceptos vistos.

a) Piridina + H_2SO_4 (diluido) →

Recordemos que en H_2SO_4 (diluido) tenemos agua en exceso, entonces el H_2SO_4 se disocia completamente y reacciona como ácido, formando con la base una sal.

b) Piridina + SO_3/H_2SO_4 (100%) (280°C) →

Tengamos presente que una solución de SO_3 en H_2SO_4 100%, *no contiene agua.* Por lo tanto el SO_3 actúa como electrófilo y la reacción es de S.E.A. (una sulfonación).

Heterociclos aromáticos de 5 átomos

Consideremos ahora los compuestos heterocíclicos de 5 átomos. Con un átomo de nitrógeno, el compuesto se llama *pirrol*. Con un átomo de oxígeno, el nuevo compuesto es el *furano*. Si el heteroátomo es azufre, el compuesto se llama *tiofeno*. Como ejemplo de este grupo de compuestos, el pirrol presenta también un orbital que cubre todo el anillo y contiene 6 electrones π, por lo cual el pirrol, como también el furano y el tiofeno, son compuestos aromáticos. En la Figura 35 representamos la estructura y la formación del orbital aromático. Notemos que, también como en el caso de la piridina, en esta estructura de orbitales todos los átomos del anillo (incluido el N) tienen hibridación sp^2, por lo tanto cada C ubica un electrón en el orbital p no mezclado, y el N que está unido a tres átomos, ubica sus dos electrones restantes. De esta forma los cinco átomos aportan los 6 electrones. El átomo de N lleva el número 1 y a continuación se numera el resto del anillo.

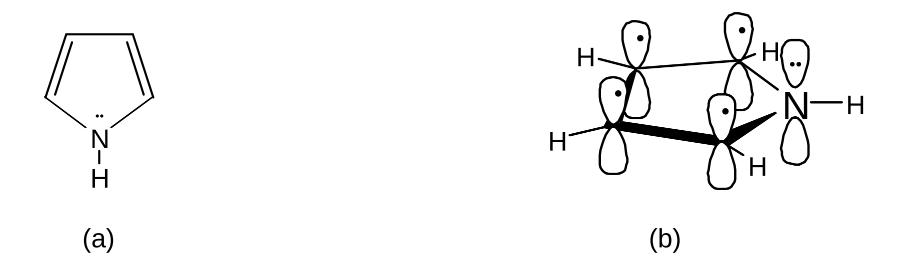


Figura 35. Molécula de pirrol: (a) estructura; (b) formación del orbital π aromático

Los C vecinos al N se llaman también “carbonos alfa” (C2 y C5), los C3 y C4 se llaman “carbonos beta”.

En la formulación de la resonancia (Figura 36) vemos que en la estructura de Lewis inicial no hay enlaces dobles entre el N y sus C vecinos. La resonancia se representa a partir del N, cuyo par de electrones no compartido es dirigido hacia la porción carbonada del anillo; en consecuencia en la siguiente estructura contribuyente tanto el N como el C3 tienen carga formal. La representación de las estructuras contribuyentes restantes, deslocaliza la carga *negativa* en el anillo.

Si representamos el híbrido de resonancia como el promedio ponderado de las

Híbrido de resonancia

Figura 36. Representación de la resonancia en la molécula de pirrol

estructuras contribuyentes, podremos comprobar que el N tiene el par de electrones no compartidos *comprometidos en la resonancia*. Entonces, en la molécula de pirrol el N *no es básico*. Además, podemos ver que la distribución de cargas parciales deja al N con δ+ *y a todos los C, con δ-.* Esta distribución de cargas originadas en la resonancia, confiere propiedades también particulares al pirrol. Tiene un anillo extraordinariamente ***activado*** para las reacciones de S.E.A., aun más que el fenol; pero los electrófilos lo atacan ***selectivamente*** *en uno de los C alfa*. Como vemos, la formulación de la resonancia de la molécula no es, en este caso, una buena herramienta para deducir su reactividad.

Una justificación más rigurosa para esta orientación a C2 o C5, la provee la comparación de las estabilidades relativas de los diferentes intermedios posibles de la reacción (Figura 37).

En estas formulaciones vemos que, cuando el pirrol es atacado en sus posiciones 2 o 5, la carga positiva del intermedio de la S.E.A. se distribuye en la estructura mucho más eficientemente que cuando el ataque se produce en C3 o C4. Por esto, el intermedio para la reacción sobre un C alfa *es más estable* que el que se formaría en la reacción sobre C beta; entonces, el intermedio formado en el ataque al C alfa es el que se forma primordialmente, y

Figura 37: Representación de los intermedios posibles para una reacción de SEA en pirrol

la reacción se completa principalmente en el C alfa. El ion hidrógeno es también un electrófilo: el pirrol se protona en un C alfa, no en el N. Así, el pirrol *es una base extremadamente débil*, y no forma sales con los ácidos fuertes.

Resolvamos las siguientes reacciones aplicando los conceptos vistos.

- Piridina + HNO_3 (fumante, 92% p/p) + H_2SO_4 (concentrado, 98% p/p) (en exceso) —280ºC⟶

- 2-Metilpiridina + H_2SO_4 (diluido) ⟶

- Furano + CH_3COCl + $AlCl_3$ ⟶

(Recordemos que en las reacciones de acilación de compuestos aromáticos (acilaciones de Friedel y Crafts) el ácido de Lewis reacciona primero con el acilante para formar el electrófilo. En este caso el electrófilo es el catión acetilo:

CAPÍTULO 10

DERIVADOS HALOGENADOS DE HIDROCARBUROS

Los derivados halogenados de hidrocarburos, o simplemente "derivados halogenados" son compuestos orgánicos que contienen uno o más átomos de halógeno en su molécula. Se los encuentra con muy poca frecuencia en la naturaleza: Un ejemplo es el cloramfenicol –antibiótico producido por especies de hongos del género *Streptomyces*– que contiene dos átomos de cloro en su molécula. La mayoría de los derivados halogenados ha tenido numerosas aplicaciones como: disolventes, plaguicidas, refrigerantes, líquidos para extinguir el fuego y para limpieza de diferentes tipos de materiales. En general son compuestos peligrosos para la salud y también para el medio ambiente. Especialmente los compuestos con elevado contenido de halógenos son contaminantes importantes, ya que como son poco reactivos, requieren mucho tiempo para degradarse. De estos compuestos, los más volátiles difunden en la atmósfera y alcanzan las capas superiores en pocos años, llegando hasta la región de mayor concentración de ozono (la "capa de ozono"), en la que descomponen enorme cantidad de moléculas de O_3 antes de ser degradados.
La capa de ozono contiene moléculas de O_2 y de O_3, que participan en las siguientes reacciones:

$$2\ O_3 + UV \rightarrow 3\ O_2$$
$$3\ O_2 + UV \rightarrow 2\ O_3$$

Estas reacciones detienen ("filtran") en una importantísima parte la radiación UV-C (de baja longitud de onda, y alta energía) proveniente del sol. Si esta radiación no fuera absorbida por el O_3, y entonces alcanzara la superficie terrestre, no permitiría el desarrollo de la vida tal como la conocemos. Esta radiación interactúa con la materia orgánica generando fácilmente radicales

que atacarían otras moléculas; en consecuencia particularmente aquéllas importantes para la vida experimentarían importantes cambios en su estructura. Por ejemplo, un ataque a una molécula del ADN de una especie, que produzca un cambio irreversible en la misma, podrá generar una mutación.

El tetraclorometano fue muy usado como solvente para la "limpieza en seco" (en tintorerías). Además fue usado para preparar "granadas" para extinguir focos de incendio (frascos de paredes delgadas, con aproximadamente 1 Kg de CCl_4). Al calentarse fuertemente en el foco ígneo, el CCl_4 forma radicales que reaccionan con los que constituyen las llamas, extinguiéndolas.

El CCl_4 es un compuesto volátil, hierve a 77°C, por lo tanto casi todo el que se usó ha difundido en la atmósfera. Actualmente su fabricación está prohibida.

Actualmente estos compuestos se sustituyen gradualmente por otros menos contaminantes.

Estructura y nomenclatura

Se les denomina haluros o halogenuros y dependiendo del halógeno pueden ser fluoruros, cloruros, bromuros o ioduros respectivamente. Asimismo, pueden contener uno o más átomos de halógenos unidos a carbono. A continuación se indican algunos ejemplos sencillos:

CH_3F CH_2Cl_2 CHI_3 CCl_4

Pueden clasificarse en dos grandes grupos: haluros de alquilo, en los cuales el halógeno está unido a grupos alquilo, y haluros de arilo cuando el halógeno se encuentra unido a un grupo aromático, por ejemplo:

CH_3CH_2Cl $CH_3CH_2CH_2F$

Br

I

Haluros de alquilo Haluros de arilo

Los haluros de alquilo pueden clasificarse a su vez en haluros de alquilo primarios, secundarios o terciarios dependiendo si el halógeno se une a un carbono primario, secundario o terciario respectivamente.

$H-CH(CH_3)-F$	$H-C(CH_3)_2-Cl$	$H_3C-C(CH_3)_2-I$
Haluro de alquilo primario	Haluro de alquilo secundario	Haluro de alquilo terciario

Otros halogenuros importantes reciben nombres especiales, como por ejemplo los halogenuros de bencilo, vinilo y alilo.

$C_6H_5CH_2Cl$	$H_2C=CHI$	$H_2C=CH-CH_2Br$
Cloruro de bencilo	Ioduro de vinilo	Bromuro de alilo

Los compuestos halogenados se nombran según las reglas establecidas por la IUPAC, como derivados de hidrocarburos. Veamos algunos ejemplos:

$CH_3CH_2CH(Cl)CH(Br)CH_3$	$CH_3CH_2CH_2I$	$CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH(F)CH_3$
2-Bromo-3-clorohexano	1-Iodopropano	2-Fluoro-3-metilhexano

En cuanto a la estructura, el enlace carbono-halógeno es el resultado del solapamiento de un orbital sp^3 del carbono con un orbital híbrido del halógeno.

Propiedades físicas de los haluros de alquilo

Son moléculas polares. Aunque los enlaces C-H de los haluros de alquilo no son polares, los halógenos son más electronegativos que el carbono y por lo tanto generan un momento dipolar neto en la dirección del halógeno. La intensidad de dicho momento dipolar aumenta con la electronegatividad del halógeno.

$$\overset{\delta+}{RCH_2}\text{---}\overset{\delta-}{X}$$

Los haluros de alquilo tienen puntos de ebullición más altos que los alcanos de peso molecular similar. Son insolubles en agua, solubles en compuestos orgánicos y además disuelven compuestos orgánicos, lo que los hizo apropiados como solventes industriales. Entre ellos podemos destacar al cloroformo $CHCl_3$, el diclorometano CH_2Cl_2 y el tetracloruro de carbono CCl_4. No forman puentes de hidrógeno intermoleculares.

Propiedades químicas de los haluros de alquilo

En capítulos anteriores hemos estudiado algunas reacciones en las cuales se producen estos compuestos: la halogenación de alcanos mediante sustitución radicalaria, la adición electrofílica de halógenos o ácidos halogenhídricos a alquenos y alquinos, y la halogenación por SEA en compuestos aromáticos. Pueden formarse también a partir de alcoholes, como veremos en el capítulo siguiente.

Reacciones de sustitución nucleofílica y eliminación

La sustitución nucleofílica del halógeno en los haluros de alquilo, es una reacción de gran importancia en Química Orgánica. En la misma, un nucleófilo

eficiente desplaza al halógeno. Un ejemplo característico es la formación de un alcohol a partir de un derivado halogenado y un hidróxido alcalino:

$$RCH_2{-}X \quad + \quad HO^- \longrightarrow RCH_2{-}OH \quad + \quad X^-$$

Los nucleófilos más comunes contienen oxígeno, nitrógeno, azufre, halógenos e incluso átomos de carbono. Veamos algunos ejemplos en la siguiente tabla:

Nucleófilo		Producto de sustitución	
HO^-	Oxhidrilo	R-OH	Alcohol
RO^-	Alcóxido	R-OR	Éter
NH_3	Amoníaco	$R\text{-}NH_2$	Amina
$R'NH_2$	Amina	R-NHR´	Amina
HS^-	Hidrogenosulfuro (sulfhidrilo)	R-SH	Tiol
$R'S^-$	Alquilsulfuro	R-SR´	Tioéter o sulfuro
I^-	Ioduro	R-I	Ioduro de alquilo
NC^-	Cianuro	R-CN	Nitrilo
$RC{\equiv}C^-$	Alquinuro	RC≡CR’	Alquino

Además, como los nucleófilos también son bases, las reacciones de sustitución nucleofílica siempre compiten con las reacciones de eliminación, es decir, siempre ocurren juntas:

$$-CH_2-CH_2-Cl \quad + \quad {}^-OH \xrightarrow{\text{Sustitución}} -CH_2-CH_2-OH \quad + \quad Cl^-$$

$$-CH_2-CH_2-Cl \quad + \quad {}^-OH \xrightarrow{\text{Eliminación}} C{=}C \quad + \quad H_2O \quad + \quad Cl^-$$

Mecanismos para la sustitución nucleofílica

Se ha encontrado que la reacción de sustitución nucleofílica sobre haluros de alquilo se produce mediante dos mecanismos de reacción posibles. El mecanismo de reacción que ocurrirá depende de varios factores, principalmente la estructura del sustrato (el haluro de alquilo) y del nucleófilo; y además del solvente, la termperatura de reacción y otros factores. Ambos mecanismos se designan con los símbolos S_N2 y S_N1 respectivamente. La parte del símbolo denominada S_N indica que es un mecanismo de sustitución nucleofílica y los números 1 y 2 se describirán al explicar cada uno de los mecanismos.

Mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2)

En un halogenuro de alquilo primario o de metilo, el átomo de carbono unido al halógeno es electrofílico debido a la electronegatividad del halógeno, que como hemos visto provoca un efecto inductivo. La reacción entre un nucleófilo (por ejemplo HO^-) y un haluro de alquilo primario es *concertada*, es decir que la formación y ruptura de enlaces tiene lugar *al mismo tiempo* y *en un solo paso*.
El siguiente esquema describe el mecanismo de la reacción S_N2:

Estado de transición
o complejo activado

La reacción S_N2 se inicia cuando el nucleófilo se aproxima al haluro de alquilo por la cara opuesta a la ocupada por el halógeno, por entre el grupo alquilo y los dos átomos de hidrógeno, que no producen un efecto estérico importante

que impida o dificulte su ingreso. A medida que el nucleófilo comienza a formar el nuevo enlace con el átomo de carbono atacado, el enlace C-X se va debilitando y alargando: En el estado de transición de la reacción el átomo de carbono que experimenta el ataque del nucleófilo presenta una hibridación sp^2. Durante la reacción, se invierte la configuración del átomo de carbono (como un paraguas que se da vuelta con el viento).

La velocidad de una reacción S_N2 depende de las concentraciones del nucleófilo y del sustrato. Con halogenuros secundarios este tipo de reacción es más lenta que con primarios, y con haluros terciarios no ocurre. La reacción S_N2 siempre está acompañada por la correspondiente reacción de eliminación.

Mecanismo de sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1)

En un haluro de alquilo terciario, el efecto inductivo generado por el halógeno se transmite hacia los tres grupos alquilo unidos al carbono halogenado, lo cual permite a una pequeña fracción de las moléculas, ionizarse espontáneamente (ya que el catión que se forma es relativamente estable).
La reacción de sustitución nucleofílica S_N1 es un proceso que se lleva a cabo en dos pasos: en el primero de ellos (que es el paso lento de la reacción) se rompe el enlace entre el carbono y el halógeno (que es el "grupo saliente", expulsado como anión), generándose un carbocatión.
Esta ruptura de enlace es una reacción que tiene cierta dificultad, de ahí su lentitud.

C_2H_5, H_3C, C_3H_7 — C — Cl ⇌ C^+ (C_2H_5, H_3C, C_3H_7) + Cl^-

Sustrato | Carbocatión | Grupo saliente

Etapa 1 en la reacción S_N1: Lenta

En la segunda etapa, que es rápida, el nucleófilo ataca fácilmente al carbocatión por ambas caras del carbocatión plano, formando el (los) producto(s) de la reacción.

Mezcla racémica de productos

Etapa 2 en la reacción S_N1: Rápida

La denominación S_N1 se utiliza para designar el mecanismo debido a que el paso lento, que determina la velocidad de reacción, únicamente involucra como reactivo al sustrato halogenado. Los halogenuros de alquilo más sustituidos dan este tipo de reacción (S_N1) más fácilmente que los menos sustituidos, debido a la diferente facilidad para formar carbocationes.

Orden de reactividad de los carbocationes en la reacción de S_N1

$$3^{rios} > 2^{rios} >>> 1^{rios} > CH_3$$

Un aspecto importante a tener en cuenta en este mecanismo, es la estereoquímica del proceso. El átomo positivo del carbocatión presenta hibridación sp^2, con los grupos unidos a él en un mismo plano, y con un orbital p vacío perpendicular a ese plano. Entonces, con igual probabilidad, el carbocatión puede ser atacado por la cara que abandonó el grupo saliente, lo cual produciría la retención de la configuración inicial del C; o bien por la cara opuesta, lo que produciría la inversión de la configuración del C si los tres grupos fueran diferentes. En general, cuando la reacción sigue este mecanismo se obtienen mezclas racémicas.

Análogamente a lo apuntado en el caso de las reacciones S_N2, las S_N1 siempre compiten con la correspondiente reacción de eliminación (en este caso, E1).

Mecanismos de eliminación

La reacción de eliminación sobre haluros de alquilo puede producirse mediante dos mecanismos de reacción, que también dependen de varios factores. Ambos mecanismos se designan con los símbolos E2 y E1 respectivamente.
“E“ indica que es un mecanismo de eliminación, y los números 1 o 2 dependen de la cinética de la reacción. Ambos mecanismos compiten con los de sustitución ya que un nucleófilo es también una base. En la reacción de *sustitución*, el nucleófilo reemplaza al halógeno, en cambio en la *eliminación* el “nucleófilo” *actúa como base* y remueve un hidrógeno alfa (H-α).

Mecanismo de eliminación bimolecular (E2)

Al igual que en el mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular S_N2, el mecanismo de eliminación bimolecular E2 es un proceso que se lleva a cabo en un paso. La base remueve un átomo de hidrógeno α (respecto del átomo de carbono unido al halógeno). De acuerdo con el esquema siguiente, simultáneamente con la formación de la molécula de agua, el grupo saliente se separa y simultáneamente se forma un enlace doble:

En ocasiones sería posible la formación de más de un alqueno en la reacción de eliminación E2. En esos casos, en general, se forma en mayor proporción el

alqueno *más sustituído por alquilos.* Veamos el siguiente esquema de la reacción, aplicada a un ejemplo de halogenuro de alquilo secundario:

$CH_3-CH(Cl)-CH_2-CH_3$ $\xrightarrow[CH_3CH_2OH \text{ (solvente)}]{Na^{+}\ ^{-}OCH_2CH_3 \text{ (base)}}$

$CH_2{=}CH-CH_2-CH_3$

$CH_3-CH{=}CH-CH_3$ predomina

+ productos de sustitución

En el ejemplo se observa que el alqueno mayoritario en la reacción de eliminación E2 es el alqueno más sustituido (que es el más estable). Esta tendencia es general en este tipo de eliminaciones. Los grupos alquilo estabilizan el doble enlace por el mismo motivo que estabilizan a los carbocationes.

Mecanismo de eliminación unimolecular (E1)

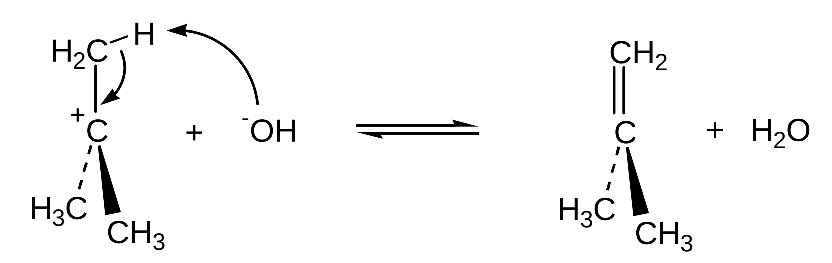
El mecanismo E1 es un proceso en dos pasos o etapas. El primero de ellos coincide con el primer paso del mecanismo de S_N1, que es la ionización del sustrato para formar el carbocatión. También en este caso es la etapa lenta, determinante de la velocidad de reacción. En la segunda etapa, el carbocatión pierde un protón de un átomo de carbono alfa, para formar un alqueno.

$(C_2H_5)(H_3C)(C_3H_7)C-Cl \rightleftharpoons (C_2H_5)(H_3C)(C_3H_7)C^{+} + Cl^{-}$

Etapa 1 en la reacción E1: Lenta

Cualquier átomo de hidrógeno alfa del carbocatión terciario, es más ácido que el hidrógeno alfa de un haluro de alquilo primario (donde el C unido al halógeno

soporta sólo una pequeña carga parcial δ^+, repasar el mecanismo E2). Por lo tanto resulta mucho más fácil producir la reacción de eliminación (causada por una base) sobre un haluro de alquilo terciario.



Etapa 2 en la reacción E1: Rápida

Comparación entre los mecanismos de sustitución y de eliminación

Es posible la comparación de los diferentes mecanismos de acuerdo al tipo de haluro de alquilo:

Haluros primarios

Los haluros de alquilo primarios participan en reacciones S_N2, y en la reacción E2. La mayoría de los haluros primarios no puede participar en las reacciones S_N1 o E1, ya que en general los carbocationes primarios no se forman.

Cuando el nucleófilo es una base débil, usualmente predomina la sustitución nucleofílica pero siempre se produce también la eliminación. Si el nucleófilo es una base moderada a fuerte, la eliminación predomina. Una misma base produce más eliminación sobre los haluros terciarios que sobre los primarios.

Haluros terciarios

Los haluros terciarios no pueden participar en una reacción S_N2. Estos sustratos pueden participar en una reacción de eliminación E2 cuando

reaccionan con una base moderada, como por ejemplo OH^-, o si la base es fuerte.

Haluros secundarios

Estos sustratos son los más complicados para predecir el tipo de mecanismo de reacción, y suelen presentarse –según las condiciones– los cuatro mecanismos (S_N1, S_N2, E1 y E2).

En todos los casos la temperatura de la reacción favorece las reacciones de eliminación por sobre la sustitución, ya que en la mayoría de los casos los alquenos suelen ser más estables que los productos de sustitución nucleofílica.

Compuestos organometálicos

Son compuestos que se caracterizan por poseer un enlace entre un átomo de carbono y un metal. La naturaleza del enlace carbono-metal depende del tipo de metal, y los enlaces formados pueden ser desde enlaces iónicos hasta covalentes. En general, *cuanto más electropositivo es el metal, más iónico es el enlace carbono-metal*. Por ejemplo el enlace carbono-potasio tiene 52% de carácter iónico, el enlace carbono-magnesio 35% y el enlace carbono-estaño solo 12%. La reactividad de los compuestos organometálicos *aumenta con el carácter iónico del enlace carbono-metal.* Uno de los tipos de compuestos de mayor utilidad en Química Orgánica es el de los llamados *reactivos de Grignard*, en honor de su descubridor, el científico Victor Grignard. Se preparan por la reacción entre un haluro de alquilo y magnesio metálico, usando un éter como solvente (en general éter etílico (etoxietano) o tetrahidrofurano, THF). Su estructura es del tipo R–MgX.

$$R—X + Mg \xrightarrow{\text{Eter}} R—Mg^{+}\,^{-}X$$

Reactivo de Grignard

Los reactivos de Grignard se nombran de la siguiente manera:

$CH_3\text{-}Mg^{+}\ {}^{-}Cl$

Cloruro de metilmagnesio

$CH_3CH_2\text{-}Mg^{+}\ {}^{-}Br$

Bromuro de etilmagnesio

$C_6H_5\text{—}Mg^{+}\ {}^{-}I$

Ioduro de fenilmagnesio

$C_6H_5\text{—}CH_2\text{-}Mg^{+-}\ Cl$

Cloruro de bencilmagnesio

En los reactivos de Grignard, el enlace entre el carbono y el metal es predominantemente covalente pero *muy polarizado*. Por esto se comportan prácticamente como si el grupo alquilo o arilo fuera un carbanión, ya que el carbono unido al metal soporta una *importante carga parcial negativa*:

$$\overset{\delta-}{H_3C}\text{—}\overset{\delta+}{Mg^{+-}}X \quad \text{se comporta como} \quad H_3C\!:^{-}$$

Reactivo de Grignard — Carbanión

Los carbaniones son bases muy fuertes, ya que sus ácidos conjugados (los hidrocarburos) son, como ácidos, extremadamente débiles ($K_a \approx 10^{-40}$). Análogamente, los compuestos de Grignard están entre las bases orgánicas más fuertes. Resulta lógico entonces, que estos reactivos reaccionen vigorosamente con ácidos débiles como por ejemplo el agua, los alcoholes, las aminas e incluso cualquier compuesto que tenga enlaces O-H, S-H o N-H. Veamos algunos ejemplos:

$$R\text{—}Mg^{+}Cl^{-} + \begin{cases} H\text{-}OH \longrightarrow RH + HO^{-}\ Mg^{++}X^{-} \\ ROH \longrightarrow RH + RO^{-}\ Mg^{++}X^{-} \\ RSH \longrightarrow RH + RS^{-}\ Mg^{++}X^{-} \\ RNH_2 \longrightarrow RH + RHN^{-}\ Mg^{++}X^{-} \end{cases}$$

Los compuestos de Grignard actuarán como nucléofilos en los casos en que los sustratos que reaccionen con ellos no posean hidrógenos ácidos. Por ejemplo, el reactivo de Grignard se adiciona a una cetona; y el compuesto formado puede hidrolizarse para formar un alcohol:

$$(CH_3)_2C{=}O + CH_3{-}Mg^{+-}Cl \longrightarrow (CH_3)_3C{-}O^- \; Mg^{++} \; Cl^-$$

$$(CH_3)_3C{-}O^- \; Mg^{++} \; Cl^- \xrightarrow{H_2O/H^+} (CH_3)_3C{-}OH + Mg^{++} + Cl^-$$

Otros ejemplos de reactivos de Grignard actuando como nucleófilos, se verán en capítulos posteriores.

Algunos haluros de interés

El cloroetano o cloruro de etilo tiene importantes aplicaciones industriales, es un gas incoloro de punto de ebullición -24°C. Se emplea en la manufactura del caucho y en la preparación de etil celulosa para la industria textil. Se usa además en refrigeración.

Compuestos polihalogenados

Varios compuestos polihalogenados se producen comercialmente debido a sus diversas aplicaciones.

El cloroformo ($CHCl_3$) es un líquido incoloro que fue empleado como anestésico en medicina, durante el siglo XIX y parte del s. XX, pero desde hace unos 70 años fue remplazado por otros productos debido a sus efectos adversos.

Industrialmente se lo ha empleado como solvente de limpieza y agente desengrasante. De manera análoga otros compuestos clorados como el diclorometano (CH_2Cl_2) y el cloruro de metilo (CH_3Cl) tienen similares aplicaciones. Son considerados tóxicos, por lo que son progresivamente remplazados por otros compuestos orgánicos. El tetracloruro de carbono (tetraclorometano, CCl_4) ha sido usado como desengrasante y como solvente no hidrogenado, además en la producción de granadas contra incendios. La preparación de CCl_4 está en la actualidad prohibida, por su toxicidad y porque su vida media en la atmósfera es alta; por consiguiente tiene un elevado potencial de destrucción de la capa de ozono.
El tetrafluoroetileno ($CF_2=CF_2$) es la materia prima para la preparación de teflón. El teflón es un polímero del $CF_2=CF_2$ y su estructura puede ser representada como $(CF_2-CF_2)_n$. Es un compuesto inerte y aislante. Por su resistencia se lo emplea en la fabricación de materiales que tienen que estar en contacto con sustancias corrosivas, o que son empleados en caliente (a no más de 250^oC).
Los productos químicos no poliméricos *perfluorados,* como la tris-perfluorobutil amina $(CF_3-CF_2-CF_2-CF_2)_3N$) se caracterizan por disolver un porcentaje elevado de oxígeno (hasta 60% en volumen). Como consecuencia de esta propiedad, se estos compuestos se emplean en la preparación de sangre artificial.
Los *clorofluorocarbonos* (CFC) llamados *freones*, se utilizan como fluidos refrigerantes, como propelentes en algunos aerosoles, y como solventes para limpieza.

CCl_3F ("CFC-11", "Freón 11", triclorofluorometano), P.E. 24^oC
CCl_2F_2, ("CFC-12", "Freón 12", diclorodifluorometano), P.E. 30^oC

Estos compuestos son muy estables (poco reactivos), por lo cual *difunden hasta la estratósfera donde se acumulan y descomponen el ozono*, lo que ha llevado en varios países a su prohibición. Se han llevado a cabo muchas investigaciones al respecto y se coincide en que *la introducción de átomos de*

hidrógeno en la molécula, aumenta considerablemente su velocidad de descomposición (es decir se descomponen antes de llegar a la parte superior de la atmósfera). Los siguientes son dos ejemplos de clorofluorocarbonos hidrogenados:

CF_3CHCl_2, (HCFC-123), P.E. 28^oC
CF_3CH_2F, (HCF-134a), P.E. -26^oC

Algunos compuestos polihalogenados con bromo (llamados *halones*), son empleados para la carga de extintores de incendios:

CF_2ClBr (Halón-1211), bromoclorodifluorometano
CF_3Br (Halón 1301), bromotrifluorometano

Insecticidas polihalogenados

Se denomina insecticida a todo compuesto que se emplea para controlar plagas de insectos. Los insecticidas se clasifican según su origen y modo de acción, en cuatro clases, que son: los de *primera generación* (sales tóxicas e insecticidas botánicos), los de *segunda generación* (los insecticidas químicos), los de *tercera generación* (que interfieren con el metabolismo de los insectos) y los de *cuarta generación* (que alteran la respuesta del insecto a diversos estímulos).

Un grupo que tuvo gran importancia, comprendido en los de segunda generación, está constituido por compuestos orgánicos sintéticos halogenados, particularmente los clorados. Estos compuestos adquirieron importancia a partir de 1940 cuando fue descubierto el elevado potencial insecticida del DDT.

Veamos una clasificación estructural de los mismos:

DDT y compuestos relacionados

La designación de DDT corresponde al compuesto 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano

Fue preparado por primera vez en 1874, pero sus propiedades insecticidas se conocieron en la década de 1940, durante la segunda conflagración mundial. Se utilizó como pediculicida, y para el control de la fiebre tifoidea. Se ha empleado como plaguicida y como insecticida, principalmente en la exterminación de mosquitos, ya que posee un poder tóxico muy elevado para insectos en general; es tóxico para animales superiores y posiblemente carcinogénico para los humanos. En el siglo XX fue utilizado extensamente como insecticida, pero luego de una campaña global (1969) en la que se afirmó que el DDT se acumula en las cadenas tróficas, ante el riesgo de contaminación de los alimentos se prohibió su uso. El DDT es actualmente un compuesto inventariado como COP (contaminante orgánico persistente), regulado por el Convenio de Estocolmo, que Argentina ratificó e integra desde 2005. Otros compuestos de estructura similar al DDT y comercializados son: *DDD* (*rothane*®), *perthane*® y *DFDT* o *fluor DDT* y el *kelthane*®.

DDD

Perthane

DFDT

Kelthane

Hexaclorociclohexanos

El hexaclorociclohexano ("666"), fue preparado por primera vez en 1825 por Faraday y su acción insecticida fue descubierta en Inglaterra recién en el año 1942. Se prepara por reacción del benceno con cloro en presencia de luz, generalmente ultravioleta.

$$C_6H_6 + Cl_2 \xrightarrow{\text{Luz UV}} C_6H_6Cl_6$$

1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano

El hexaclorociclohexano obtenido según el procedimiento descripto, es una mezcla de cuatro isómeros, los cuales fueron separados en 1912, y denominados como: alfa, beta, gamma y delta. La existencia de estos isómeros se explica a través de la estructura conformacional del ciclohexano en forma de silla donde los sustituyentes pueden ubicarse en posición axial o ecuatorial.

Existen ocho isómeros posibles de los cuales y como hemos mencionado se obtienen *cuatro* durante su preparación. En los cuatro isómeros los átomos de cloro se disponen de las siguientes formas (a = axial, e = ecuatorial):

Alfa	a,a,e,e,e,e
Beta	e,e,e,e,e,e
Gamma	a,a,a,e,e,e
Delta	a,e,e,e,e,e

De los distintos estudios llevados a cabo en el pasado, acerca de la actividad insecticida de estos compuestos, se ha demostrado que el isómero gamma (el

lindano) tiene una acción más potente que los otros isómeros, por dicha razón se trató de enriquecer el producto en dicho compuesto, y se llegó con fines comerciales a un producto llamado gammexane que tenia aproximadamente un 35% del isómero gamma.

γ-hexaclorociclohexano
Lindano (Isómero γ)

El gammexane tiene técnicamente las mismas aplicaciones que el DDT: es tóxico para animales superiores y el hombre, frecuentemente afectando el funcionamiento del hígado. Su aplicación como insecticida en frutas y verduras esta limitado por su olor desagradable, debido a la presencia de productos secundarios obtenidos durante su preparación. Es un plaguicida prohibido por el Convenio de Rotterdam, en todas sus formulaciones y usos, por ser peligroso para la salud humana y el medio ambiente. Está actualmente permitido su uso tópico en lociones como pediculicida.

Insecticidas del grupo ciclodieno

Se corresponden con un grupo de compuestos cíclicos, derivados del ciclopentadieno. El *aldrín* y el *clordano* son dos ejemplos, se los considera hidrocarburos policíclicos halogenados.

Actúan como insecticidas efectivos contra hormigas y demás insectos del suelo, cuyos estados larvales se alimentan de las raíces de las plantas. Se sabe que el clordano permanece en algunos suelos durante más de 20 años. La mayor parte es eliminada del suelo debido a la evaporación, que es rápida

en superficie (la mitad del clordano aplicado se evapora en 2-3 días) y mucho más lenta luego que el clordano penetra en el suelo. Se degrada lentamente en la atmósfera mediante reacciones en presencia de luz. Su vida media es larga y le permite recorrer largas distancias y depositarse (mediante la lluvia por ejemplo) muy lejos de su lugar de origen. Fue prohibido por la EPA (la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos) en 1988 pero todavía se encuentra, así como los productos de su degradación, en la grasa de peces, aves, mamíferos y también en seres humanos.

Clordano

El Aldrin se usó hasta 1970 extensamente como agroquímico. En 1977 fue prohibido en todos sus usos. El Aldrin y su producto de oxidación enzimática, el epóxido llamado Dieldrin (que es la forma activa) son difíciles de degradar y por la misma razón el Aldrin abandona el cuerpo humano muy lentamente.

Aldrin

La EPA ha determinado que tanto el Dieldrin, como el Aldrin son probablemente cancinógenos en humanos.

Otros insecticidas policlorados

Otros compuestos policlorados de estructura muy variable suelen emplearse como insecticidas, acaricidas y fumigantes. Veamos algunos ejemplos:

El *p-diclorobenceno* es un insecticida muy utilizado en el hogar para controlar polillas y en ambientadores de inodoros (en forma de pastillas). Es un neurotóxico.

El *toxafeno* o *canfeno clorado*, se obtiene por cloración de un terpeno. Su acción tóxica es baja, es efectivo como insecticida y acaricida. El toxafeno es una mezcla de compuestos obtenida por cloración de canfeno. Actualmente y desde 1990 está prohibida su producción y uso y la comercialización de todos los productos de todos los productos de protección vegetal que lo contengan. Es persistente en el medio ambiente y en la cadena alimentaria. Fue vinculado a desarrollo de cáncer en humanos, larga persistencia y bioacumulación.

Toxafeno

Los compuestos policlorados que contienen átomos de azufre en su estructura son poderosos acaricidas, un ejemplo de ello lo constituye el *tedión*, una sulfona policlorada, acaricida, ovicida, larvicida y adulticida, usada para proteger cítricos, vid, tomate y cucurbitáceas.

Tedión

Por su parte el *tricloroacetonitrilo* (Cl_3CCN) y el *tricloroetileno* Cl_2CCHCl son líquidos volátiles empleados como fumigantes de granos. El tricloroacetonitrilo es tóxico por inhalación, ingestión y contacto, y tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. El tricloroetileno, entre otros efectos, es neurotóxico y hepatotóxico.

Bromuro de metilo

A temperatura ambiente es un gas, incoloro, inodoro, sin sabor, tres veces más denso que el aire. Es un fumigante que se emplea como desinfectante del suelo y nematicida, además tiene acción herbicida. Es muy tóxico: 7 partes por millón (ppm, miligramos por litro), en el aire obligan al uso de máscara con filtros para gases ácidos. Se lo utiliza además para para la fumigación de silos, graneros, etc. Se formula con 2% de *cloropicrina*, que permite detectarlo en muy baja concentración, por su olor irritante. Los países desarrollados dejaron de usarlo en 2005. En nuestro país se prohibió su uso puro o en formulaciones en las que supere el 70% (2006). Es 60 veces más destructor de la capa de ozono, que el cloro. Con el Protocolo de Montreal (1989) se implementó su prohibición y su uso se discontinuó en etapas.

CAPÍTULO 11

ALCOHOLES, FENOLES Y SUS DERIVADOS

Alcoholes

Los alcoholes son quizás los compuestos más empleados como reactivos para la preparación de compuestos orgánicos**.** Están formados por C, H y O, en los cuales un grupo oxhidrilo (–OH) se encuentra unido a un carbono saturado (sp^3). Numerosos compuestos naturales contienen la función alcohol.

R-OH

El átomo de oxígeno puede estar unido a un grupo alquilo simple, o a un carbono saturado, que a su vez esté unido a un enlace doble o triple, o a un anillo aromático. Veamos algunos ejemplos:

CH_3-OH	metanol (alcohol metílico)
CH_3CH_2-OH	Etanol (alcohol etílico)
$CH_3CH_2CH_2$-OH	1-Propanol (alcohol n-propílico)
CH_2=CH-CH_2OH	2-propen-1-ol (alcohol alílico)
C_6H_5–CH_2OH	Alcohol bencílico

La estructura de un alcohol se asemeja a la del agua, ya que un alcohol procede (formalmente) de la sustitución de uno de los hidrógenos del agua por un grupo carbonado.

En la molécula de agua el ángulo del enlace H-O-H es de 104º y el formado por ambos pares de electrones sin compartir es de 114º. Estos ángulos de enlace

son propios de una hibridación sp^3, en este caso del átomo de oxígeno. El aumento del ángulo de enlace entre los pares de electrones no compartidos se debe a la repulsión electrónica entre los mismos. Para el caso del metanol, el ángulo del enlace C-O-H es de 109º. Este ángulo es mayor que en el agua debido a que el grupo metilo es más voluminoso que el átomo de hidrógeno. Diremos que el grupo metilo ejerce un *efecto estérico* (efecto de volumen).

Los alcoholes pueden clasificarse en primarios, secundarios y terciarios, de acuerdo al tipo de átomos de carbono a que esté unido el grupo hidroxilo:

Tipo	Estructura	Ejemplo
Primario	R^1-CH_2-OH	CH_3-CH_2-CH_2-CH_2OH 1-butanol
Secundario	R^1R^2CH-OH	$(CH_3)_2CH-OH$ 2-propanol
Terciario	$R^1R^2R^3C-OH$	$(CH_3)_3C-OH$ 2-metil-2-propanol

Clasificación de los alcoholes

Nomenclatura de los alcoholes

Normalmente los alcoholes simples se identifican por nombres comunes o triviales. Ya hemos visto algunos ejemplos, y existen muchos otros más por ejemplo:

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$$

alcohol n-amílico

Alcohol cinamílico

Recordemos las reglas IUPAC para la nomenclatura de los alcoholes: se elige la cadena más larga que contenga el grupo hidroxilo y se numera dando a dicho grupo la numeración más baja posible. El nombre de la cadena principal se obtiene cambiando la terminación *–o* del alcano por *–ol.* Veamos algunos ejemplos:

6-Metil-1-Heptanol

5-Hexen-1-ol

2-Feniletanol

Los alcoholes que contienen dos grupos hidroxilo se conocen vulgarmente como *glicoles*. En el sistema IUPAC se nombran como *dioles* y cuando el número de hidroxilos es tres se denominan *trioles*. Veamos algunos ejemplos:

1,2-Etanodiol o "etilenglicol"

1,2-Propanodiol o "propilenglicol"

1,2,3-Propanotriol, "glicerol", "glicerina"

Propiedades físicas de los alcoholes

Polaridad

El oxígeno es mucho más electronegativo que el carbono y que el hidrógeno, lo cual, debido al efecto inductivo y además por la existencia de dos pares de electrones no compartidos, le proporciona una alta densidad electrónica. Por lo tanto, los alcoholes son compuestos polares.

Punto de ebullición

Cuando comparamos los puntos de ebullición (P.E.) a 1 atm de presión, de los alcoholes con los de los hidrocarburos de similar peso molecular, observamos P.E. mucho más altos en los alcoholes (ejemplos en la Tabla 10).

Compuesto	Peso molecular	Punto de Ebullición (ºC)
CH_3CH_3	30	-88,6
CH_3OH	32	65
$CH_3CH_2CH_3$	44	-44,5
CH_3CH_2OH	46	78

Tabla 10. Puntos de ebullición de alcanos y alcoholes

Estas grandes diferencias pueden explicarse en base al tipo de fuerzas intermoleculares existentes en los distintos compuestos. Los alcoholes tienen un átomo de hidrógeno unido a un electronegativo; debido a la elevada electronegatividad del oxígeno, los alcoholes pueden formar enlaces de hidrógeno muy fuertes.

Estos enlaces de hidrógeno mantienen unidas entre sí a las moléculas de alcohol y como consecuencia de ello, se debe entregar considerable energía para vencer estas fuertes interacciones.

Enlace de hidrógeno en alcoholes

Solubilidad

Sabemos que los compuestos con similares fuerzas intermoleculares se disuelven entre sí. Tanto los compuestos en que ocurren enlaces de H, como los que presentan atracciones dipolo-dipolo, son polares; mientras tanto, los compuestos no polares presentan solamente atracciones entre dipolos inducidos. Por tal motivo los compuestos polares se disuelven en solventes polares como el agua y los compuestos no polares, en hidrocarburos.

Compuesto	Nombre	Solubilidad en agua a 20°C ($g/100\ g\ H_2O$)
CH_3OH	Metanol	∞
CH_3CH_2OH	Etanol	∞
$CH_3CH_2CH_2OH$	1-Propanol	∞
$CH_3CH(OH)CH_3$	2-Propanol	∞
$(CH_3)_3COH$	2-Metil-2-propanol	∞
$CH_3CH(CH_3)CH_2OH$	2-Butanol	10,0
$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	1-Butanol	7,9
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	1-Pentanol	2,4
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	1-Hexanol	0,6

Tabla 11. Solubilidad en agua de diferentes alcoholes

Los alcoholes de bajo peso molecular (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y ter-butanol) son solubles en agua en todas proporciones; los restantes alcoholes butílicos son parcialmente solubles, y el resto de los alcoholes son prácticamente inmiscibles con agua. Su solubilidad en agua disminuye gradualmente a medida que la porción hidrocarbonada del alcohol aumenta de tamaño (a mayor longitud de la cadena), como se puede comprobar en la Tabla

11. Los alcoholes de cadena larga (más de 10 C) poseen mayor similitud con relación a los hidrocarburos y por lo tanto difieren marcadamente del agua.

Propiedades Químicas

Reacciones de los alcoholes

Las reacciones que involucran a los alcoholes pueden clasificarse en tres grupos:

1- Reacciones como ácido y como base
2- Reacciones en las que el alcohol es el nucleófilo
3- Reacciones de oxidación

1- Reacciones como ácido y como base

1a- Acidez

Los alcoholes son ácidos muy débiles. La constante de acidez (K_a) de la mayoría de los alcoholes se encuentra comprendida entre 10^{-16} y 10^{-18}. Esto significa que los alcoholes son ácidos más débiles que el agua. Si los comparamos con los alcanos, que poseen una K_a del orden de 10^{-50}, vemos que los alcanos son muchísimo más débiles como ácidos (asumimos a los hidrocarburos como "neutros": ni ácidos, ni básicos). La constante de disociación ácida de un alcohol queda definida por el siguiente equilibrio:

$$R{-}OH + H_2O \rightleftharpoons RO^- + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[RO^-][H_3O^+]}{[ROH]}$$

La constante de disociación ácida de los alcoholes varía –según la estructura– desde aproximadamente 10^{-16} para el metanol hasta aproximadamente 10^{-19} para alcoholes terciarios (Tabla 12). La acidez de los alcoholes disminuye a medida que aumenta la sustitución por alquilos en la cadena carbonada (debido a los efectos inductivos). La presencia de otros grupos en general aumenta la constante, según sus efectos inductivos.

Alcohol	Ka
Metanol	$3,2 \times 10^{-16}$
Etanol	$1,3 \times 10^{-16}$
2-Propanol	$1,8 \times 10^{-18}$
2-Metil-2-propanol	$1,1 \times 10^{-19}$
2-Cloroetanol	$5,0 \times 10^{-15}$
2,2,2-Trifluoroetanol	$4,0 \times 10^{-13}$

Tabla 12. Valor de la constante de acidez de algunos alcoholes

La sustitución por átomos de halógeno (atractores de electrones) aumenta la acidez de los alcoholes. Por ejemplo, el 2,2,2,-trifluoroetanol (CF_3CH_2OH, pKa=$1,6 \times 10^{-13}$) es más de mil veces más ácido que el etanol (pKa=$1,3 \times 10^{-16}$): *el anión* trifluoroetóxido está más estabilizado que el etóxido debido al efecto inductivo atractor que ejercen los átomos de halógeno sobre la carga negativa. Por el contrario, el 2-propanol y el 2-metil-2-propanol son ácidos más débiles que el etanol, debido al efecto liberador de electrones de los grupos alquilo, que *desestabilizan el anión* alcóxido formado.

La base conjugada de un alcohol es un ion alcóxido (RO^-). Como un alcohol es un ácido más débil que el agua, el ion alcóxido es una base más fuerte que el ión oxhidrilo. Esto nos indica que:

1) El agregado de NaOH sólido a un alcohol (es decir, sin que exista agua en la mezcla) produce el siguiente equilibrio:

$$ROH + Na^+ \, {}^-OH \rightleftharpoons RO^-Na^+ + H_2O$$

2) La adición *de una solución acuosa* de NaOH a un alcohol genera muy pequeña concentración de alcóxido de sodio. Aproximando, diremos que:

$$ROH + Na^{+}\,{}^{-}OH \text{ (acuoso)} \longrightarrow \text{No reacciona}$$

Los alcóxidos de sodio y de potasio a menudo se utilizan como bases en síntesis orgánica. Se utilizan alcóxidos cuando se necesitan bases más fuertes que el ion hidróxido y cuando es necesario llevar a cabo reacciones en un disolvente orgánico en lugar de agua. Los alcóxidos alcalinos pueden prepararse por la reacción entre Na o K y un alcohol:

$$CH_3CH_2CH_2OH + Na \longrightarrow CH_3CH_2CH_2O^{-}\,{}^{+}Na + 1/2\ H_2$$

Propóxido de sodio

Además, la reacción de alcoholes con hidruros metálicos como NaH o KH, también permite transformar a los alcoholes cuantitativamente en los correspondientes alcóxidos:

$$CH_3CH_2CH_2OH + Na^{+}\,{}^{-}H \longrightarrow CH_3CH_2CH_2O^{-}\,{}^{+}Na + H_2$$

1b- Comportamiento básico: Protonación

Los alcoholes no solamente pueden actuar como ácidos débiles, sino también como bases débiles. Tienen pares electrónicos sin compartir en el oxígeno, por lo que *son bases de Lewis*. Se pueden protonar por la acción de ácidos fuertes, para formar iones alquiloxonio:

$$R-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-H + H^{+} \rightleftharpoons R-\overset{+}{\underset{H}{\ddot{O}}}-H$$

Ion alquiloxonio

Esta protonación representa el primer paso de dos reacciones que involucran la ruptura de un enlace C-O: la deshidratación de alcoholes a alquenos, y la conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo.

1c. Deshidratación de alcoholes a alquenos

Los alcoholes se deshidratan al calentarlos en presencia de un ácido fuerte. Por ejemplo, cuando el 2-metil-2-butanol se calienta con H_2SO_4 a 45-50°C se obtiene principalmente 2-metil-2-buteno.

$$CH_3CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_3 \xrightarrow[50^oC]{H_2SO_4 \text{ dil.}} CH_3-HC=C(CH_3)-CH_3$$

Esta reacción, usada para obtener alquenos, es inversa a la reacción de hidratación de los mismos. Es una reacción de eliminación y puede ocurrir a través de un mecanismo E1 o E2 dependiendo del tipo de alcohol.

$$CH_3CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_3 \overset{H+}{\rightleftharpoons} CH_3CH_2-C(CH_3)(OH_2+)-CH_3$$

$$CH_3CH_2-C(CH_3)(OH_2+)-CH_3 \rightleftharpoons CH_3CH_2-\overset{+}{C}(CH_3)-CH_3 \quad + \quad H_2O$$

$$CH_3CH(H)-\overset{+}{C}(CH_3)-CH_3 \rightleftharpoons (H)(H_3C)C=C(CH_3)(CH_3) \quad + \quad H^+$$

Figura 38. Deshidratación de un alcohol terciario, por un mecanismo E1

Los alcoholes terciarios se deshidratan mediante un mecanismo E1 (Figura 38). Su primer paso es la protonación del alcohol; el segundo paso es rápido e implica la eliminación de agua (grupo saliente), formándose un carbocatión terciario. Por último es eliminado un H alfa, generándose el alqueno.

Cuando el alcohol es primario, y debido a que los carbocationes primarios no se forman fácilmente (son marcadamente poco estables), se produce un mecanismo tipo E2: las pérdidas de agua y del protón alfa se producen en forma simultánea:

$$CH_3CH_2{-}OH + H^+ \rightleftharpoons CH_3CH_2{-}\overset{+}{O}H_2$$

$$H{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow H^+ + H_2C{=}CH_2 + H_2O$$

Deshidratación de un alcohol primario, por un mecanismo E2

Es importante destacar además que la facilidad de deshidratación de los alcoholes se corresponde con la estabilidad de los carbocationes:

terciario > secundario >> primario

En algunos casos un mismo alcohol produce dos o más alquenos debido a que cualquiera de los carbonos α puede perder un protón durante la deshidratación.

$$CH_3{-}C(OH)(CH_3){-}CH_2{-}CH_3 \xrightarrow[(-H_2O)]{H^+,\ calor} \begin{cases} CH_3{-}C(CH_3){=}CHCH_3 & \text{Principal} \\ CH_2{=}C(CH_3){-}CH_2CH_3 & \end{cases}$$

Deshidratación de un alcohol secundario

Por ejemplo, el 2-metil-2-butanol puede formar dos alquenos. En general, el que tiene más grupos alquilo sustituyendo a los C del enlace doble, es el que predomina.

1d. Reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno

Los alcoholes reaccionan con halogenuros de hidrógeno para formar halogenuros de alquilo. La reacción puede llevarse a cabo con HCl, HBr o HI, y produce cloruros, bromuros o ioduros de alquilo respectivamente.

$$R{-}OH + HX \longrightarrow R{-}X + H_2O \qquad X = Cl, Br, I$$

Dado que los iones halogenuro son buenos nucleófilos, se obtienen productos de sustitución nucleofílica. La velocidad de reacción también depende del tipo de alcohol. Los alcoholes terciarios reaccionan rápidamente; agitando el alcohol terciario con HCl concentrado a temperatura ambiente durante unos pocos minutos se completa la reacción, en este caso mediante un mecanismo S_N1, involucrando la formación de un carbocatión.

$$CH_3CH_2{-}C(CH_3)_2{-}OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} CH_3CH_2{-}C(CH_3)_2{-}{}^+OH_2$$

$$CH_3CH_2{-}C(CH_3)_2{-}{}^+OH_2 \rightleftharpoons CH_3CH_2{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2 + H_2O$$

$$CH_3CH_2{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2 + Cl^- \rightleftharpoons CH_3CH_2{-}C(CH_3)_2{-}Cl$$

Formación del cloruro terciario a partir de un alcohol terciario

Por otro lado, el 1-propanol (como ejemplo de alcohol primario) reacciona muy lentamente, y es necesario calentarlo durante varias horas con una mezcla de HCl concentrado y un ácido de Lewis, generalmente cloruro de cinc. La reacción se lleva a cabo mediante un mecanismo S_N2:

$$CH_3CH_2{-}OH + H^+ \rightleftharpoons CH_3CH_2{-}OH_2^+$$

$$CH_3{-}CH_2{-}\overset{+}{O}H_2 + Cl^- \rightleftharpoons H_3C{-}CH_2{-}Cl + H_2O$$

Formación del cloruro primario a partir de un alcohol primario

Inicialmente el ácido protona al alcohol y en la S_N2 propiamente dicha, el ión cloruro ayuda a desplazar al agua. El cloruro de cinc actúa de manera similar al protón, coordinando el oxigeno y facilitando la eliminación de agua.

La reacción entre alcoholes, HCl y $ZnCl_2$ es la base del *ensayo de Lucas*, para diferenciar entre alcoholes primarios, secundarios y terciarios.

Los alcoholes pueden también ser transformados en cloruros de alquilo, mediante su reacción con cloruro de tionilo ($O{=}SCl_2$):

$$ROH + SOCl_2 \longrightarrow RCl + SO_2 + HCl$$

O bien, mediante su reacción con haluros de fósforo, por ejemplo con un trihaluro:

$$3\,ROH + PX_3 \longrightarrow 3\,RX + H_3PO_3$$

X = Cl, Br, I

2- Reacciones en las que el alcohol es el nucleófilo

2a- Formación de éteres

La deshidratación de alcoholes en condiciones controladas de reacción conduce a la formación de éteres simétricos. Por ejemplo si se calienta etanol a 140°C en presencia de ácido sulfúrico concentrado y agregando continuamente etanol para mantener un exceso se obtiene éter etílico como producto principal.

$$2\ R\text{-}OH \xrightarrow[140^{o}C]{H_2SO_4\ (c)} R\text{-}O\text{-}R + H_2O$$

La preparación de éteres no simétricos (ROR') puede llevarse a cabo por una secuencia de dos reacciones: en primer lugar, la formación de un alcóxido; y luego, el ataque nucleofílico del alcóxido a una molécula de halogenuro de alquilo para dar el correspondiente éter.

$$ROH + Na \longrightarrow RO^{-}\ Na^{+} + 1/2\ H_2$$

$$RO^{-}\ Na^{+} + R'X \longrightarrow ROR' + Na^{+}\ X^{-}$$

2b- Formación de ésteres

La reacción entre los alcoholes y los cloruros de acilo o los anhídridos de ácido, origina ésteres de ácidos carboxílicos. Será descripta en detalle en el Capítulo 14 (Ácidos carboxílicos y derivados):

$$R\text{-}OH + R'COCl \longrightarrow \underset{\text{Éster}}{R'CO\text{-}OR}$$

$$R\text{-}OH + (R'CO)_2\ O \longrightarrow R'CO\text{-}OR$$

Los alcoholes también forman ésteres al reaccionar con halogenuros de sulfonilo. Estos ésteres se conocen como sulfonatos. Un ejemplo es la reacción entre el 1-propanol con el cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base (que neutraliza el cloruro de hidrógeno que se formará). En esta reacción se formar el éster *metansulfonato de propilo*.
En el Capítulo 14 se estudiará la reacción con mayor detalle.

Los alcoholes también forman ésteres al reaccionar con ácido fosfórico (H_3PO_4).

$$2\ ROH + HO-P(=O)(OH)-OH \longrightarrow RO-P(=O)(OR)-OH + 2\ H_2O$$

Diéster fosfórico

Los ésteres fosfóricos son neurotóxicos (tóxicos para las células nerviosas) para los animales. Varios ésteres fosfóricos son utilizados como insecticidas.

3- Reacciones de oxidación

La oxidación de los alcoholes es una reacción orgánica muy común. Según el tipo de alcohol y el oxidante empleado, los alcoholes se pueden convertir en aldehídos, en cetonas o en ácidos carboxílicos. Así como el C del metano es inerte frente a oxidantes, la existencia de: a) un átomo electronegativo unido a un carbono y b) al menos un átomo de hidrógeno unido directamente al mismo carbono, promueve la fácil oxidación de ese átomo de carbono.
Los alcoholes primarios, que cumplen las condiciones antedichas, pueden oxidarse a aldehídos y a ácidos carboxílicos; aunque en general es difícil detener la oxidación en la etapa del aldehído. Los alcoholes primarios se pueden oxidar a ácidos carboxílicos con permanganato de potasio.

$$CH_3CH_2CH_2OH \ + \ KMnO_4 \xrightarrow[\text{calor}]{^{-}OH\ /\ H_2O} CH_3CH_2COO^- \xrightarrow{H^+} CH_3CH_2COOH$$

De manera similar, los alcoholes secundarios se oxidan dando cetonas. La reacción se detiene en la etapa de la formación de la cetona debido a que la posterior oxidación requeriría de la ruptura de un enlace carbono-carbono. Los reactivos que generalmente se utilizan son: CrO_3, $K_2Cr_2O_7$ o $Na_2Cr_2O_7$ en presencia de una solución de ácido sulfúrico.

$$CH_3CH(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow[55^oC]{K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4\ \text{dil.}} CH_3C(=O)CH_2CH_3$$

Generalmente el óxido crómico oxida a los alcoholes primarios, produciendo ácidos carboxílicos. Sin embargo, un complejo de trióxido de cromo (CrO_3) y piridina, que es un oxidante suave, oxida alcoholes primarios a aldehídos. Este reactivo es un agente oxidante muy común. Generalmente se usa disuelto en diclorometano.

En las condiciones de oxidación de alcoholes primarios y secundarios, los alcoholes terciarios no se oxidan, ya que la oxidación requiere de la ruptura de un enlace carbono-carbono (además, puede observarse que estos alcoholes no tienen hidrógeno unido al carbono central). Sin embargo en medio ácido la reacción ocurre, pero con ruptura del esqueleto, como puede apreciarse en el esquema de la página siguiente:

$$H_3C-\underset{CH_3}{\overset{HO}{C}}-\overset{H_2}{C}-CH_3 \xrightarrow[-\,H_2O]{H^+} H_3C-\underset{CH_3}{C}=\overset{H}{C}-CH_3 \xrightarrow{[O]} H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

Algunos alcoholes de interés

Metanol

Los alcoholes de menor peso molecular se fabrican en gran escala. Se utilizan como materias primas para preparar otros compuestos químicos de alto valor agregado. Durante mucho tiempo el metanol se produjo por la pirólisis de la madera. Actualmente, el metanol se produce a partir de monóxido de carbono e hidrógeno por un proceso catalítico. La producción de metanol es aproximadamente 10 millones de toneladas al año, y la mayor parte se utiliza para la producción de formaldehido, solventes y combustible. El metanol es muy tóxico, su ingestión causa ceguera, demencia e incluso la muerte.

Etanol

El etanol es uno de los productos de la industrialización de la caña de azúcar, de la fermentación de los residuos no cristalizables (melazas) del refino del azúcar. Se utiliza un cultivo de levadura para producir la fermentación de los líquidos azucarados (que contienen de 10 a 20% de sacarosa). La levadura contiene las enzimas necesarias para realizar el proceso (invertasa y zimasa).

$$\text{SACAROSA} + \text{AGUA} \xrightarrow{\text{INVERTASA}} \text{GLUCOSA} + \text{FRUCTOSA}$$

$$\text{GLUCOSA} \xrightarrow{\text{ZIMASA}} \text{ETANOL} + \text{DIÓXIDO DE CARBONO}$$

Cuando la concentración de alcohol alcanza un 15%, el medio impide el desarrollo de la levadura y el proceso de fermentación se detiene. El etanol se separa por destilación fraccionada, y el producto obtenido es etanol de 96° (contiene 4% de agua). También pueden utilizarse almidones de maíz, arroz, papa, etc., como materias primas para generar glucosa.

El etanol puede también prepararse por vía petroquímica, por hidratación catalítica de etileno (eteno). El etanol se utiliza como disolvente, como antiséptico local (en este caso a una concentración de 70%) y como materia prima para la fabricación de éter etílico y ésteres etílicos. Se puede emplear además como combustible, por ejemplo en las alconaftas.

2-Propanol

Se denomina comúnmente alcohol isopropílico y se fabrica por hidratación de propeno, catalizada por ácido. Se emplea principalmente para obtener acetona y para uso farmacéutico.

Glicoles

Los alcoholes dihidroxilados o dioles se denominan *glicoles*. La presencia de dos grupos ^{-}OH facilita la formación de enlaces de hidrógeno, en mayor medida que los monohidroxilados, y por ello, los glicoles son líquidos viscosos, de elevado punto de ebullición, y muy solubles en agua.

			CH_3
	CH_2OH	CH_2OH	$CHOH$
CH_2OH	$CHOH$	CH_2	$CHOH$
CH_2OH	CH_3	CH_2OH	CH_3
Etilenglicol	1,2-Propilenglicol	1,3-Propilenglicol	2,3-Butilenglicol

Las reacciones de los glicoles son fundamentalmente las mismas que se producen en alcoholes monohidroxilados. El de mayor importancia es el etilenglicol, que se emplea como anticongelante no inflamable para los radiadores de automóviles y aviones y en una relativamente pequeña cantidad para la fabricación de fibras de poliéster. El 1,2-propilenglicol se utiliza en la fabricación de resinas sintéticas, y además como inhibidor de la fermentación y desarrollo de mohos y en aerosoles antisépticos.

Glicerina

La glicerina o glicerol (1,2,3-propanotriol) es un líquido viscoso, incoloro, muy soluble en agua, de punto de ebullición elevado y con un sabor dulce característico. Sus características son su poder sedante y humectante, que lo hace apropiado para formulaciones de jabones y jarabes antitusivos.

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

La glicerina posee numerosas aplicaciones: fabricación de resinas, preparación de medicamentos y cosméticos, tintas de imprenta, productos alimenticios, en procesos textiles, en la obtención de emulsiones. Ciertos triésteres de glicerol constituyen las grasas y los aceites y su química se estudiará en el Capítulo 15.

Sorbitol

Los alcoholes polihidroxilados de cuatro, cinco y seis grupos hidroxilo se denominan genéricamente “itoles”. Se pueden obtener por reducción de azúcares sencillos. De entre ellos, el más importante es el sorbitol (1,2,3,4,5,6-

hexanohexol). Ha sido aislado de diversas especies vegetales, desde algas hasta plantas superiores. Se obtiene por reducción de glucosa y se utiliza para la preparación de vitamina C, y además dado que no es metabolizado por el organismo, que es soluble en agua y que tiene sabor dulce, se emplea como edulcorante no calórico.

Aminoalcoholes

Son compuestos que poseen dos grupos funcionales, hidroxilo y amino. Los compuestos más importantes de este grupo son las denominadas etanolaminas, líquidos viscosos de punto de ebullición elevado (P.E. etanolamina: 171°C); son básicas y solubles en agua en todas proporciones.

$CH_2OH-CH_2NH_2$ $\qquad$ $HN(CH_2CH_2OH)_2$ $\qquad$ $N(CH_2CH_2OH)_3$

Etanolamina $\qquad$ Dietanolamina $\qquad$ Trietanolamina

La etanolamina y su sal de trimetilamonio (catión denominado *colina*) forman parte de una clase importante de compuestos, las biomoléculas llamadas fosfolípidos, que estudiaremos en el Capítulo 15.

$$HO\text{-}H_2C-CH_2\text{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

Catión colina

Alcoholes con propiedades insecticidas

El 2-etil-1,3-hexanodiol es un repelente de insectos conocido como "Etohexadiol". Por su parte el "Dicofol" y el "Clorfenetol" (alcoholes

policlorados) son dos acaricidas que han sido utilizados en frutales, vegetales y algodón. Sus estructuras son las siguientes:

$$Cl-C_6H_4-C(OH)(CCl_3)-C_6H_4-Cl$$

Dicofol

$$Cl-C_6H_4-C(OH)(CH_3)-C_6H_4-Cl$$

Clorfenetol

Desde noviembre de 1997 el dicofol es un plaguicida prohibido para todas sus aplicaciones, por ser dañino para el medio ambiente y para la salud humana. Sus efectos son similares a los del DDT en experiencias de laboratorio, por ejemplo adelgazamiento extremo de la cáscara de huevos de aves. El clorfenetol es sinergético del DDT. Es tóxico duradero para organismos acuáticos, y nocivo para humanos (por ingestión principalmente).

Tioles, tioalcoholes o mercaptanos

El azufre se encuentra en la Tabla Periódica en el grupo VI, y con frecuencia puede ocupar el lugar del oxígeno en las estructuras orgánicas. Los tioles, también llamados tioalcoholes o mercaptanos, son compuestos orgánicos formados por C, H y S, en los cuales un grupo *sulfhidrilo* (–SH) se encuentra unido a un carbono saturado (sp^3):

R-SH

De acuerdo a la nomenclatura IUPAC, cuando un grupo –SH es función principal, el compuesto se designa en forma similar a los alcoholes, pero utilizando el sufijo *tiol*; y cuando el –SH actúa como sustituyente, se utiliza el prefijo *mercapto*.

Los tioles se hallan presentes en el petróleo, y en vegetales y algunos animales, tienen olores intensos y en general desagradables. Se encuentran en

CH_3SH	CH_3CH_2SH	$CH_3CH_2CH_2SH$	CH_2SH – CH_2NH_2
Metanotiol	Etanotiol	1-Propanotiol	2-Aminoetanotiol

SH

Tiofenol (fenilmercaptano)

pequeñas cantidades en la cebolla y el ajo; y también como componentes de secreciones de algunas especies animales (ejemplo: el 1-butanotiol es emitido por el zorrino). Los tioles de bajo peso molecular son más volátiles que los alcoholes correspondientes (CH_3OH, P.E. 64°C; CH_3SH, P.E. 6°C), debido a la menor intensidad de los enlaces de hidrógeno, por la menor electronegatividad de S respecto al O. Son menos solubles en agua que los alcoholes, por la misma razón. Los tioles inferiores presentan olores extremadamente desagradables, pueden apreciarse con el olfato aún en concentraciones tan pequeñas como una parte en 50.000.000 de partes de aire. El olor disminuye al aumentar el peso molecular. Similarmente al SH_2, son tóxicos.

Los tioles pueden obtenerse por desplazamiento nucleofílico por un hidrogenosulfuro, sobre haluros de alquilo.

Los tioles son más ácidos que los alcoholes. Por ejemplo el pKa del etanotiol es 10,6 y el correspondiente al etanol es 15,9. Esta mayor acidez puede justificarse en base a la menor electronegatividad del S, si se lo compara con el O (el oxígeno retiene al protón con mayor fuerza). Por lo tanto, los tioles pueden reaccionar con solución acuosa de una base, para formar tiolatos:

$$RSH + Na^{+-}OH \longrightarrow RS^{-}Na^{+} + H_2O$$

Una característica de los tioles es su facilidad de oxidación. Rápidamente se oxidan con agentes oxidantes suaves, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o el iodo (I_2), para formar disulfuros. Es interesante destacar que, en el proceso inverso, el disulfuro se reduce al tiol correspondiente.

$$R\text{-}SH \underset{\text{Reducción}}{\overset{\text{Oxidación}}{\rightleftharpoons}} RS\text{-}SR + H_2O$$

Este proceso tiene importancia a nivel biológico, en conexión con los aminoácidos que poseen azufre en su estructura (como la cisteína).

La oxidación enérgica de los tioles, da lugar a la formación de otro tipo de ácidos orgánicos, llamados *ácidos sulfónicos*.

$$R\text{-}SH \xrightarrow{\text{Oxidación}} R\text{-}SO_3H$$

Los ácidos sulfónicos son ácidos orgánicos ***fuertes***. Su fuerza ácida es *cercana a la del ácido sulfúrico* (note la semejanza entre sus estructuras)

R
S
O O OH

Ácido sulfónico

OH
S
O O OH

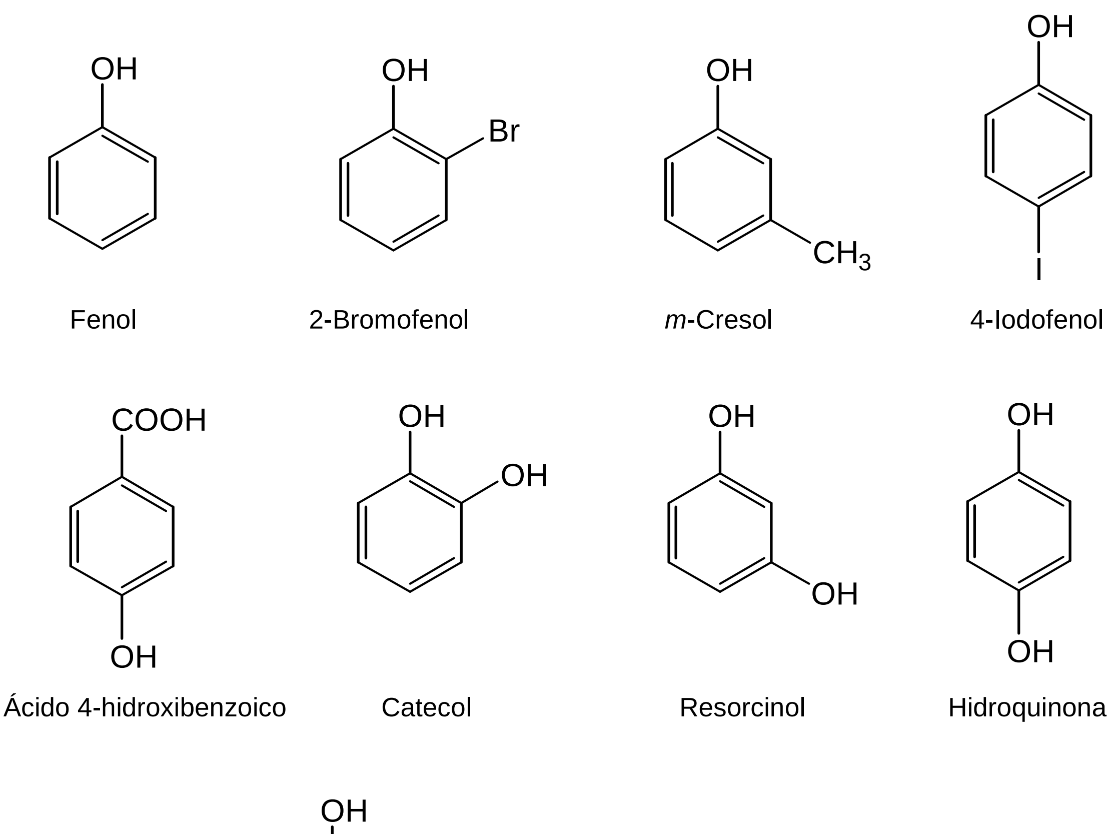
Ácido sulfúrico

Fenoles

Estructura y nomenclatura

Los fenoles son compuestos orgánicos formados por C, H y O, y difieren de los alcoholes en que tienen el grupo oxhidrilo unido directamente *a un anillo aromático*: Ar-OH. El grupo Ar (arilo) puede ser fenilo, fenilo sustituido o algún otro grupo arilo como por ejemplo un naftilo (radical derivado del naftaleno).

Por lo general, los fenoles se nombran como derivados del miembro más sencillo de la familia, el fenol. Los metilfenoles reciben el nombre especial de *cresoles*, y otros reciben nombres particulares conservados por la IUPAC. Veamos algunos ejemplos:



Tanto los alcoholes como los fenoles contienen el grupo –OH, por lo que ambas familias son similares en alguna medida. Por ejemplo, fenoles y alcoholes pueden convertirse en éteres y ésteres. Sin embargo, tanto en la mayoría de sus propiedades como en su preparación, ambos compuestos difieren ampliamente, por lo que merecen ser tratados por separado.

Propiedades físicas de los fenoles

Los fenoles más simples son generalmente líquidos o sólidos de bajo punto de fusión y puntos de ebullición elevados, debido a que forman –al igual que los alcoholes– enlaces de hidrógeno.

El fenol es poco soluble en agua (9 gramos en 100 gramos de agua) debido también a la formación de puentes de hidrógeno con ella, aun poseyendo una importante porción no polar en su estructura.

Resulta importante de destacar el caso del 2-nitrofenol. El mismo posee propiedades marcadamente diferentes a las correspondientes a sus isómeros, el 3-nitrofenol y el 4-nitrofenol: Tiene bajos puntos de fusión y de ebullición, y escasa solubilidad en agua. Estas diferencias pueden ser atribuidas a que el 2-nitrofenol forma un *enlace de hidrógeno intramolecular* como se representa en la siguiente figura; lo cual dificulta en gran medida la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares con otras moléculas de fenol, y también con el agua.

Propiedades Químicas

Reacciones de los fenoles

Las reacciones que los involucran pueden clasificarse en tres grupos:

1. Reacciones como ácido o como base.
2. Reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA).
3. Reacciones de oxidación.

1. Reacciones como ácido o como base

1a. Acidez de los fenoles: formación de sales

La mayoría de los fenoles tienen valores de constantes de acidez del orden de 10^{-10} frente a 10^{-15} – 10^{-18} para el caso de alcoholes. Sin embargo son considerablemente menos ácidos que los ácidos carboxílicos (que tienen constantes de acidez de alrededor de 10^{-5}). Por ello, los fenoles reaccionan con Na o K metálicos, como lo hacen los alcoholes, pero además reaccionan con soluciones acuosas de NaOH (o con otras bases, fuertes). La sal obtenida, (fenóxido de sodio o antiguamente "fenolato de sodio") es soluble en agua y por ello los fenoles son solubles en soluciones de NaOH.

$$C_6H_5OH + Na^+\,^-OH \longrightarrow C_6H_5O^-\,^+Na + H_2O$$

Los fenoles son ácidos más fuertes que los alcoholes, principalmente porque el ión fenóxido estabiliza la carga extensamente por deslocalización, siendo entonces más estable que un alcóxido. En los iones alcóxido la carga está localizada sobre el átomo de oxígeno.

Ion fenóxido

$R-\ddot{O}:^-$

Ion alcóxido

Dada la estabilidad de los iones fenóxido, el equilibrio para su formación

$$Ar–OH \rightleftharpoons H^+ + Ar–O^-$$

es más favorable que el de los iones alcóxido. Podemos presentar a continuación otro ejemplo. El *p-nitrofenol* es un ácido muy débil, pero más fuerte que el fenol. En este caso, el grupo nitro estabiliza al ión *p*-nitrofenóxido *principalmente* mediante el efecto de resonancia, ya que la carga negativa del oxígeno en el fenóxido se deslocaliza, no sólo hacia los carbonos *orto y para* del anillo como ocurre en el ión fenóxido, sino también hacia los átomos del

oxígeno del grupo nitro (Figura 39). Y además, en alguna medida por el efecto inductivo que ejerce el grupo nitro sobre los átomos de C cercanos (recordemos que el efecto inductivo en general se propaga hasta tres enlaces).

Figura 39. Deslocalización en el p-nitrofenol

La presencia de más grupos nitro en el anillo aromático aumenta aún más la acidez del fenol correspondiente: el 2,4.6-trinitrofenol (llamado "*ácido pícrico*") tiene pK_a = 0,25.

1b. Formación de éteres y ésteres

De manera análoga a los alcoholes, los fenoles pueden formar éteres y ésteres. Veamos un ejemplo de formación sencilla de un éter. En la primera etapa, el fenol reacciona como ácido frente al hidróxido de sodio, y se forma fenóxido de sodio; en la segunda etapa, se produce el ataque nucleofílico del anión fenóxido sobre un haluro de alquilo:

La formación de ésteres se describirá en detalle en el capítulo correspondiente a los ácidos carboxílicos y sus derivados.

1c. Coloración con sales férricas

El fenol, al igual que otros compuestos que poseen estructura enólica, dan coloraciones azuladas, púrpuras, o rojas con $FeCl_3$ en soluciones alcohólicas o acuosas diluidas. La naturaleza química exacta de estos compuestos no es del todo conocida y no pueden representarse mediante una simple ecuación química. Sin embargo se considera que el fenol reacciona como una base de Lewis, coordinándose con el Fe^{+3} y formando un ion complejo entre el catión Fe^{+3} y –en promedio– tres moléculas del fenol. Esta reacción de coloración es un ensayo apropiado para diferenciar alcoholes de fenoles.

2. Reacciones de SEA sobre el anillo de un fenol

Al igual que el grupo amino, el grupo oxhidrilo también activa fuertemente los anillos aromáticos para la SEA; por consiguiente, las reacciones de SEA ocurren con mayor facilidad que sobre el benceno. De hecho, la facilidad de sustitución es uno de los rasgos característicos de los fenoles. Por otro lado, el grupo HO– es orientador a las posiciones *orto* y *para*. La nitración y la sulfonación de un fenol ocurren en condiciones de reacción suaves, produciendo ambos isómeros en distintas proporciones:

OH

HNO_3, diluído

- H_2O

OH, NO_2 + OH, NO_2

OH

H_2SO_4 (Conc.)

- H_2O

OH, SO_3H + OH, SO_3H

El fenol se encuentra tan activado frente al ataque de un electrófilo que el bromo disuelto en agua lo broma rápidamente y produce el 2,4,6-tribromofenol.

OH

3 Br_2 / H_2O

OH, Br, Br, Br + 3 BrH

La monobromación no es fácil de lograr, se requieren: bromo en defecto, un solvente no polar y baja temperatura.

OH

Br_2, CS_2, 0^oC

- BrH

OH, Br + OH, Br

3. Oxidación de los fenoles

Los fenoles se oxidan fácilmente. Por ejemplo si se dejan expuestos al aire, forman productos complejos coloreados. La oxidación de la hidroquinona puede controlarse fácilmente, para obtener 1,4-benzoquinona.

OH OH → O O

$Na_2Cr_2O_7$

H_2SO_4, 30°C

Hidroquinona 1,4-benzoquinona

Algunos ejemplos de fenoles de interés

El *fenol* es *citotóxico*, mata todo tipo de células. Precipita proteínas y cuando tiene contacto con la piel, si queda mucho tiempo en esas condiciones penetra hasta la dermis y produce quemaduras severas. Durante mucho tiempo, y hasta aproximadamente 1930, fue usado como antiséptico quirúrgico (en solución acuosa al 5%). Actualmente, el principal uso del fenol es la fabricación de resinas y plásticos.

El *p-nitrofenol* es un intermediario en la síntesis del paratión, un insecticida prohibido desde 2003 en la mayor parte del planeta. El *aceite de creosota* es una mezcla de cresoles (metilfenoles) y se emplea para preservar maderas. Los aditivos fenólicos pueden proteger sustancias sensibles a la oxidación por el aire, como por ejemplo los aceites y otros alimentos. Los fenoles actúan como antioxidantes, atrapando radicales libres peróxido (R-O-O·), los cuales reaccionan con los enlaces dobles presentes en los alimentos y aceites, causando su degradación. Dos antioxidantes fenólicos comerciales son el BHA (2-*t*-butil-4-metoxifenol) y BHT (2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol).

OH, $C(CH_3)_3$, OCH_3

BHA

OH, $(H_3C)_3C$, $C(CH_3)_3$, CH_3

BHT

El BHA se utiliza como antioxidante en alimentos, especialmente productos cárnicos; el BHT no sólo en alimentos, sino también en alimentos balanceados para animales y en aceites vegetales, lubricantes, hule y plásticos.

El timol (2-isopropil-5-metilfenol) se encuentra en el tomillo (*Thymus vulgaris*). En altas diluciones puede emplearse como antiséptico, mientras que el eugenol (2-metoxi-4-alilfenol) tiene aplicaciones en odontología.

Timol Eugenol

Los fenoles intervienen menos que los alcoholes en los procesos metabólicos. Sin embargo, existen algunos *alcoholes fenólicos* como por ejemplo el *coniferílico* y el *p-cumarílico*, que junto con otras sustancias forman el polímero llamado genéricamente *lignina*, de estructura compleja, que proporciona rigidez a las paredes celulares vegetales.

Alcohol coniferílico Alcohol-*p*-cumarílico

La vitamina E, también llamada *α-tocoferol*, es un fenol de origen natural. Entre sus funciones biológicas merece destacarse su capacidad para actuar como antioxidante natural.

Vitamina E

A partir de dinitrofenoles se generó, como resultado de investigaciones realizadas durante la segunda guerra mundial, una amplia familia de pesticidas entre los cuales se encuentran el DNOC (2-metil-3,5-dinitrofenol), insecticida de contacto que también actúa como ovicida para ciertos insectos, prohibido desde 2004 en todas sus formulaciones y usos, por ser dañino para la salud humana y el ambiente; y el DINOSEB (2-(1-metilpropil)-4,6-dinitrofenol), herbicida y también prohibido, desde 1984, por ser dañino para la salud y el medio ambiente (es tóxico para los mamíferos, y letal en caso de fuerte contaminación cutánea debida a rociados agrícolas).

DNOC

DINOSEB

Éteres

Estructura y nomenclatura

Los éteres son compuestos de fórmula R-O-R' en la que R y R' pueden ser grupos alquilo o arilo.

Pueden clasificarse como *simétricos* si ambos grupos R son idénticos (por ejemplo, el dietil éter) y *asimétricos* o *mixtos* si los R son diferentes (como en el etil metil éter o metoxietano).

Dos sistemas IUPAC se utilizan para la denominación de estos compuestos, la *nomenclatura radicofuncional* y la *nomenclatura sustitutiva*. El sistema radicofuncional nombra a los radicales (alquílicos o arílicos) que se unen al oxígeno, terminando con la palabra "éter" (en general, tres palabras). Veamos algunos ejemplos:

$CH_3CH_2\text{-}O\text{-}CH_2CH_3$

Dietil éter
(Eter etílico)

$CH_3CH_2\text{-}O\text{-}C_6H_5$

Etil fenil éter

La nomenclatura sustitutiva es la que estudiamos al principio del curso, considera a los éteres como alcoxi- o ariloxiderivados de los hidrocarburos, como podemos observar en los siguientes ejemplos:

CH_3OCH_3

Metoximetano

$CH_3CH_2OCH_2CH_3$

Etoxietano

$C_6H_5\text{-}OCH_3$

Metoxibenceno (Anisol)

Propiedades físicas

Polaridad y puntos de ebullición

Debido a que el ángulo de enlace C-O-C no es de 180°, los momentos dipolares de los dos enlaces C-O no se anulan; en consecuencia los éteres presentan un momento dipolar neto. El valor correspondiente al dietil éter es 1.18 D, por lo que es un compuesto poco polar (comparar con los valores dados en el Capítulo 2, Tabla 3).

Los éteres tienen puntos de ebullición mucho más bajos que los alcoholes. Si comparamos el del dietil éter (P.E. 35°C) con el del 1-butanol (P.E. 114°C), podemos observar que los puentes de hidrógeno que mantienen firmemente unidas a las moléculas de alcohol no son posibles en los éteres, pues éstos solo tienen hidrógeno unido a carbono.

El dietil éter o éter etílico (P.E. 35°C) es frecuentemente empleado como solvente de extracción, o como desengrasante. Su bajo punto de ebullición permite que pueda eliminarse con facilidad. Sin embargo es altamente inflamable y sus vapores forman mezclas explosivas con el aire. ***No debe haber ninguna llama*** en el laboratorio o ambiente donde se utilice. Se lo ha empleado además como anestésico, pero actualmente se encuentra fuera de uso sobre todo por sus efectos colaterales indeseados (es irritante para pacientes sensibles). Se utiliza también para anestesiar garrapatas antes de extraerlas de un cuerpo vivo, debido a que al relajarse no mantienen su boca debajo de la piel.

Solubilidad

Los éteres presentan una solubilidad en agua comparable a la de los alcoholes, por ejemplo la solubilidad del dietil éter es de 8 gramos en 100 g de agua,

mientras que la del el *n*-butanol es de 9 g/100 g de agua. Esta solubilidad del dietil éter se debe a los puentes de hidrógeno que puede formar el éter con el agua.

R–Ö(–R) ⋯⋯ H–O–H

Una de las aplicaciones más importantes de los éteres es su empleo como disolventes en las reacciones orgánicas. Los más empleados son el dietil éter y el tetrahidrofurano. Este último es un éter cíclico de mayor punto de ebullición (84°C). Existen otros éteres, como el 1,2-dimetoxietano, aunque no tan empleado como los dos anteriores, también se suele utilizar como disolvente en reacciones orgánicas.

Tetrahidrofurano (THF)

$CH_3O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OCH_3$

1,2-Dimetoxietano

La principal ventaja que presentan los éteres con respecto a los alcoholes es la *carencia de acidez*. Por ejemplo, si un reactivo fuertemente básico (como un reactivo de Grignard) se intenta disolver en un alcohol, el H del hidroxilo del alcohol protona a la base y destruye al reactivo.

$$R\text{—}O\text{—}H \quad + \quad B^- \longrightarrow R\text{—}O^- \quad + \quad B\text{-}H$$

Alcohol   Base fuerte   Alcóxido   Base protonada

Propiedades químicas

Los éteres son muy poco reactivos. Una de las pocas reacciones que ocurren con los éteres es la ruptura del enlace C-O cuando se calientan en presencia de BrH o IH. Los productos de la reacción son bromuros o yoduros de alquilo. Por ejemplo, el dietil éter forma bromuro de etilo cuando se trata con BrH.

$$CH_3CH_2OCH_2CH_3 \xrightarrow[H_2O]{BrH\ (exceso)} 2\ CH_3CH_2Br$$

Inicialmente el BrH se ioniza en pequeña proporción, y el H^+ protona al átomo de O del éter. Luego, el Br^- ataca (S_N2) a uno de los C alfa, desplazando una molécula de etanol y formando bromuro de etilo. El etanol se convierte también en bromuro de etilo al reaccionar con el exceso de BrH.

Los éteres reaccionan del mismo modo con IH. Como el ión ioduro es un nucleófilo más fuerte que el ión bromuro, el clivaje (ruptura) del éter mediante el IH tiene lugar a mayor velocidad.

En el caso que uno de los radicales del éter sea terciario, no se requiere de un nucleófilo fuerte, ya que la reacción ocurre mediante un mecanismo S_N1. La eliminación (E1) también resulta importante.

$$C_6H_5\text{-O-C}(CH_3)_3 \xrightarrow{H^+} C_6H_5\text{-}\overset{+}{O}H\text{-C}(CH_3)_3 \longrightarrow C_6H_5\text{-OH} + (CH_3)_2\overset{+}{C}\text{-}CH_3$$

$$(CH_3)_2\overset{+}{C}\text{-}CH_3 \xrightarrow{-H^+} H_3C\text{-}C(CH_3){=}CH_2$$

$$(CH_3)_2\overset{+}{C}\text{-}CH_3 \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_3\text{-OH}$$

Epóxidos

Los epóxidos son éteres cíclicos con un anillo de tres miembros que contiene un átomo de oxígeno. El epóxido más importante es el óxido de etileno, que se utiliza especialmente como fumigante en el almacenamiento de granos y además en la esterilización de materiales farmacéuticos y quirúrgicos. Además, es materia prima para la fabricación de otros productos, el principal de ellos es el etilenglicol, anticongelante y usado para obtener poliésteres.

H_2C—CH_2 (anillo con O)

Óxido de etileno (oxirano)
P.E. 13,5°C

Reacciones de los epóxidos

Los epóxidos son mucho más reactivos que los éteres simples debido a la tensión del anillo de tres miembros, dado que el ángulo de enlace es de 60°. Durante las reacciones ocurre la apertura del anillo, en general catalizada por ácidos, para formar por ejemplo glicoles. La reacción consta de dos etapas, en la primera de ellas el oxígeno del epóxido es protonado y en la segunda etapa se produce un ataque nucleofílico del agua (tipo S_N2) sobre el carbono alfa.

$$H_2C\text{—}CH_2 \text{ (O)} + H_2O \xrightarrow{H^+} CH_2(OH)\text{—}CH_2(OH)$$

Otros nucleófilos también se adicionan a los epóxidos; por ejemplo alcoholes, o reactivos de Grignard:

$$H_2C\text{—}CH_2 \text{ (O)} \quad + \quad CH_3OH \xrightarrow{H^+} \underset{OH}{CH_2}\text{—}\underset{OCH_3}{CH_2}$$

$$CH_3\text{-}Mg^{+}\ {}^{-}Br \quad + \quad H_2C\text{—}CH_2 \text{ (O)} \longrightarrow CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O^{-}\ {}^{+}Mg^{+}\ {}^{-}Br$$

$$\xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2CH_2OH \ + \ HO^{-}\ {}^{+}Mg^{+}\ {}^{-}X$$

Tioéteres o sulfuros

Los tioéteres o sulfuros son compuestos orgánicos que pueden considerarse análogos a los éteres, donde el azufre ha reemplazado al átomo de oxígeno:

R-S-R'

Se suelen nombrar como sulfuros: sulfuro de dietilo, sulfuro de dimetilo, etc.; en vez de utilizar la nomenclatura sustitutiva (metiltiometano, etiltioetano, metiltioetano, etc).

CH_3-S-CH_3	CH_3CH_2-S-CH_2CH_3	CH_3-S-CH_2CH_3
Sulfuro de dimetilo	Sulfuro de dietilo	Sulfuro de etilo y metilo

Los sulfuros tienen olor desagradable aunque no tan intenso como los tioles. Todos son insolubles en agua. La principal característica es su capacidad para actuar como donadores de electrones (como bases de Lewis) aunque, en este aspecto, son más débilmente básicos que los éteres.

$$CH_3SCH_3 \quad + \quad CH_3I \longrightarrow CH_3\text{-}\overset{+}{S}(CH_3)_2 \quad I^-$$

Su oxidación produce en primer lugar *sulfóxidos* y luego *sulfonas*, estas clases de compuestos son muy polares, se diferencian en el grado de oxigenación.

Oxidante

Oxidante

$CH_3\text{-}S\text{-}CH_3$ → Sulfóxido → Sulfona

La estructura de los sulfóxidos debe expresarse utilizando la resonancia:

Los sulfóxidos conservan un par de electrones no compartido sobre el S, que está hibridado sp^3.

Los sulfuros, los sulfóxidos y la sulfonas son de gran utilidad en la protección de vegetales, por ejemplo los compuestos denominados Mitox y Tedión se emplean como acaricidas.

MITOX

TEDIÓN

CAPÍTULO 12

AMINAS Y DERIVADOS

Estructura y nomenclatura

Las aminas son, formalmente, derivados del amoníaco en que uno o más grupos alquilo o arilo están unidos al nitrógeno.

NRR^1R^2

R = Alquilo o Arilo

R^1, R^2 = Hidrógeno, Alquilo o Arilo

La molécula de amoníaco tiene una forma tetraédrica ligeramente distorsionada, en la que un par aislado de electrones no compartidos ocupa uno de los vértices del tetraedro. Esta geometría se explica mediante una hibridación sp^3 del átomo de nitrógeno. El par de electrones no compartido comprime los ángulos de enlace H-N-H desde el valor de ángulo del enlace sp^3 (109.5°) hasta 107°. En las aminas, el ángulo del enlace C-N-C no está tan comprimido porque los grupos alquilo son más voluminosos que los átomos de hidrógeno, y abren levemente los ángulos de enlace.

N, H, H, H — 107º

N, H_3C, CH_3, CH_3 — 108º

Esta disposición tridimensional (hibridación sp^3) determinaría que una amina con tres sustituyentes distintos no se pueda superponer con su imagen

especular, y por tanto fuera ópticamente activa. Sin embargo, una amina con tres sustituyentes diferentes *no presenta actividad óptica* debido a que los enantiómeros se interconvierten con gran facilidad. No es entonces posible la separación de enantiómeros de aminas simples con N asimétrico, debido a que la racemización (interconversión de enantiómeros) es muy rápida. Este fenómeno se conoce como inversión del nitrógeno (inversión de Walden) y se produce a través de un estado de transición en el que el átomo de nitrógeno presenta hidridación sp^2:

orbital sp^3
orbital p
orbital sp^3
N, H, CH_3, C_2H_5

Las aminas pueden clasificarse en primarias, secundarias y terciarias, de acuerdo a la cantidad de radicales orgánicos unidos al nitrógeno. Si sólo hay uno, la amina es primaria. Si hay dos grupos, la amina es secundaria y si hay tres es terciaria.

Clase	Estructura	Ejemplo
Primaria	$R-\ddot{N}H_2$	$CH_3CH_2-NH_2$ Etilamina
Secundaria	$R-\ddot{N}H-R'$	$CH_3-NH-CH_3$ Dimetilamina
Terciaria	$R-\ddot{N}(R')-R'$	$(CH_3)_2N-CH_2CH_3$ N,N-dimetiletilamina

Clasificación de las aminas

Nomenclatura

Las aminas simples pueden nombrarse mencionando primero los grupos alquilo unidos al nitrógeno, seguidos del sufijo -amina. Se pueden emplear los prefijos di, tri y tetra para describir dos, tres o cuatro sustituyentes idénticos.

Primarias

CH_3NH_2	$CH_3CH(CH_3)CH_2NH_2$	$C_6H_5CH_2NH_2$
Metilamina	Isobutilamina	Bencilamina

Secundarias

$CH_3CH_2NCH_3$	$(CH_3CH_2)_2NH$
Etil metil amina	Dietilamina

Terciarias

$(CH_3)_3N$	$CH_3N(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$
Trimetilamina	Etil metil propil amina

El grupo funcional $-NH_2$ recibe el nombre de grupo amino. Cuando un hidrógeno del grupo amino es sustituido por otro grupo, el nombre de la amina contiene el nombre de este grupo precedido por una letra N, que representa que el grupo está unido al nitrógeno y no a otro átomo de la molécula.

$NH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	NH_2CH_2COOH
4-amino-1-butanol	ácido 2-aminoetanoico
$CH_3CH(NHCH_3)CH_2CH_2OH$	$CH_3CH(NH(CH_3)_2)CH_2COOH$
3-(N-metilamino)-1-butanol	ácido 3-(N,N-dimetilamino)butanoico

Nombres de uso tecnológico

En esta forma (no reconocida por la IUPAC) se nombran las aminas de manera semejante a la de los alcoholes, pero con el sufijo -amina. La posición de la función amina y de los sustituyentes se indica mediante números localizadores. Se emplea además el localizador *N*- para cada cadena alifática que se encuentre unida al átomo de nitrógeno, por ejemplo:

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
1-pentanamina

$CH_3CH_2CH_2CH(NH_2)CH_3$
2-pentanamina

$CH_3CH_2CH_2CH(NHCH_3)CH_3$
N-metil-2-pentanamina

Propiedades físicas de las aminas

Las aminas son sustancias moderadamente polares. El momento dipolar del par de electrones no compartido se suma a los momentos dipolares de los enlaces C-N y H-N. Sus puntos de ebullición son mayores que los alcanos, pero menores que los alcoholes correspondientes. Las aminas primarias y secundarias pueden formar puentes de hidrógeno entre sí y con otras moléculas por ejemplo de agua. Las aminas terciarias por el contrario no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí. Como consecuencia de estas propiedades las aminas de bajo peso molecular son solubles en agua y las aminas terciarias poseen puntos de ebullición inferiores a las primarias y secundarias.

Reacciones de las aminas

Basicidad

Debido al par de electrones sin compartir, una amina puede comportarse como una base de Lewis, o como un nucleófilo.

$$R{-}\ddot{N}H_2 + H^+ \longrightarrow R{-}\overset{+}{N}H_3 + X^-$$

Las aminas son bases débiles. Una amina puede sustraer un protón del agua, formando un ión amonio y un ión hidroxilo. La constante de equilibrio de esta reacción se llama constante de basicidad y se representa por el símbolo K_b.

$$R{-}NH_2 + H_2O \underset{}{\overset{K_b}{\rightleftharpoons}} R{-}\overset{\oplus}{N}H_3 + OH^{\ominus}$$

$$K_b = \frac{[R{-}\overset{\oplus}{N}H_3][OH^{\ominus}]}{[R{-}NH_2]}$$

Mientras mayor sea el valor de K_b, mayor será la tendencia de la amina a aceptar un protón del agua, y mayor la concentración de OH^- en la solución.

Amina	K_b
Metilamina	4.4×10^{-4}
Etilamina	5.6×10^{-4}
Propilamina	4.7×10^{-4}
Butilamina	4.1×10^{-4}
Dietilamina	9.6×10^{-4}
Dipropilamina	9.5×10^{-4}
Trimetilamina	5.0×10^{-5}
Trietilamina	5.7×10^{-4}
Amoníaco	1.8×10^{-5}
Anilina	3.8×10^{-10}
p-Toluidina	1.2×10^{-9}
p-Anisidina	2.0×10^{-9}
p-Cloroanilina	1.0×10^{-10}
p-Nitroanilina	1.0×10^{-13}

Constantes de basicidad (K_b) de aminas

Cuando se observan los valores de las constantes de basicidad de las aminas se observa que las alifáticas son más básicas que el amoníaco. Esto puede justificarse en base a la capacidad de liberación de electrones de los grupos alquilo, dejando el par de electrones no compartido más disponible para ser cedido por la base. Esto también justifica la mayor basicidad de las aminas secundarias si se las compara con las primarias.

Sin embargo dicho efecto se revierte en el caso de las aminas terciarias, ya que en ellas prevalece un efecto estérico por parte de los tres grupos alquilo, que dificultan el acceso del protón.

Cuando se examinan las constantes de basicidad de las aminas aromáticas, se observa que son bases mucho más débiles que el amoníaco. Este efecto puede justificarse en base a la disponibilidad del par de electrones del N en la anilina, debido a la deslocalización, como se puede ver en la siguiente representación:

Formación de sales

Las aminas primarias, secundarias y terciarias reaccionan con ácidos formando sales:

$$RNH_2 \quad + \quad HC \xrightarrow{H_2O} RNH_3^+C^-$$

Los haluros de amonio cuaternario no reaccionan de esta forma, ya que no poseen un par electrónico sin compartir. Sin embargo, los hidróxidos de amonio cuaternario son bases fuertes y reaccionan con ácidos para formar sales:

$$\left[R^1-\overset{R^4}{\underset{R^2}{C}}-R^3 \right]^+ \quad HO^-$$

Hidróxido de amonio cuaternario

$$(CH_3)_4N^{+}\ {}^{-}OH + HCl \longrightarrow (CH_3)_4N^{+}\ {}^{-}Cl + H_2O$$

Formación de una sal de amonio cuaternario

Reacciones como nucleófilos

Reacciones de alquilación sobre el N

Así como el amoníaco reacciona con haluros de alquilo primarios para formar las sales de aminas primarias, en una reacción que podemos describir como

$$NH_3 + R-X \longrightarrow R-\overset{+}{N}H_3 + X^- \xrightarrow{HO^-} R\text{-}NH_2 + H_2O$$

"alquilación del amoníaco", las aminas primarias, secundarias y terciarias pueden ser también alquiladas. Por ejemplo, si una amina secundaria reacciona con un haluro de alquilo, se genera una amina terciaria:

$$R_2NH + R'X \xrightarrow{NaOH} R_2N\text{-}R'$$

Este procedimiento puede ocasionar *alquilaciones múltiples*. Por ejemplo, cuando reacciona ioduro de etilo con amoníaco, inicialmente se forma ioduro de etil amonio:

$$NH_3 + CH_3CH_2I \longrightarrow CH_3CH_2\text{-}NH_3^{+}\,{}^{-}I$$

que reaccionará con el amoníaco (que aun no ha reaccionado), formando la base etilamina

$$CH_3CH_2\text{-}NH_3^{+} + NH_3 \longrightarrow CH_3CH_2NH_2 + NH_4^{+}$$

que luego compite con el amoníaco original (porque es más nucleófila) y entonces reacciona con más ioduro de etilo, formando el ioduro de dietilamonio:

$$CH_3CH_2\text{-}NH_2 + CH_3CH_2I \longrightarrow (CH_3CH_2)_2NH_2^{+}\ I^{-}$$

que con más NH_3 (base) libera la amina secundaria.

$$(CH_3CH_2)_2NH_2^{+} + NH_3 \longrightarrow (CH_3CH_2)_2NH + NH_4^{+}$$

Si el haluro de alquilo se encuentra en exceso, pueden formarse aminas terciarias o compuestos de amonio cuaternario como productos secundarios.

$$(CH_3CH_2)_2NH + CH_3CH_2I \longrightarrow (CH_3CH_2)_3N$$

$$(CH_3CH_2)_3N + CH_3CH_2I \longrightarrow (CH_3CH_2)_4N^{+}\,{}^{-}I$$

Las alquilaciones múltiples pueden minimizarse usando exceso de amoníaco. Las aminas aromáticas, en cambio, pueden alquilarse en forma selectiva.

NH$_2$ (p-toluidina, con CH_3 en posición para) $\xrightarrow{CH_3I}$ NHCH$_3$ (con CH_3 en posición para)

NHCH$_3$ (con CH_3 en posición para) $\xrightarrow{CH_3I}$ N(CH$_3$)$_2$ (con CH_3 en posición para)

Reacciones de acilación sobre el N

Las aminas reaccionan con el C electrófilo de los haluros de acilo o anhídridos por un mecanismo de adición-eliminación sobre el grupo acilo. Por ejemplo, cuando un cloruro de ácido reacciona con una amina primaria se forma una amida:

$$RCOCl + RNH_2 \longrightarrow RCONHR + HCl$$

Esta reacción se aplica para la producción del repelente para mosquitos, a partir de cloruro de 3-metilbenzoílo y dietilamina:

$$3\text{-}CH_3C_6H_4COCl + (CH_3CH_2)_2NH \xrightarrow{NaOH} 3\text{-}CH_3C_6H_4CON(CH_2CH_3)_2$$

Sulfonilación de aminas

En la reacción con halogenuros de sulfonilo, las aminas primarias y secundarias forman fácilmente sulfonamidas. Esta reacción se aplica para la

diferenciación de aminas primarias, secundarias y terciarias en el llamado ensayo de Hinsberg.

En este ensayo, se hace reaccionar cloruro de bencenosulfonilo con la amina desconocida: Las aminas primarias forman sulfonamidas con un enlace N-H. Este hidrógeno es ácido, por lo que dichas sulfonamidas son solubles en NaOH acuoso.

Las sulfonamidas provenientes de una amina secundaria no poseen hidrógenos ácidos, y por lo tanto son insolubles en NaOH acuoso. Las aminas terciarias no reaccionan en las mismas condiciones de reacción.

$$C_6H_5SO_2Cl + RNH_2 \longrightarrow C_6H_5SO_2NHR + HCl$$

$$C_6H_5SO_2NHR \xrightarrow{Na^{+}\ ^{-}OH} C_6H_5SO_2\bar{N}R\ ^{+}Na$$

soluble

$$C_6H_5SO_2Cl + R_2NH \longrightarrow C_6H_5SO_2NR_2 + HCl$$

$$C_6H_5SO_2Cl + R_3N \longrightarrow \text{No Reacciona}$$

Reacciones con ácido nitroso

El ácido nitroso es un ácido débil que se descompone muy rápidamente a temperatura ambiente y por lo tanto no se comercializa. Para disponer del mismo es necesaria su preparación por la reacción entre nitrito de sodio

($NaNO_2$) y un ácido fuerte como el HCl o el H_2SO_4 concentrado, en un baño de hielo.

Reacciones de las aminas primarias

Las aminas primarias (alifáticas o aromáticas) reaccionan con ácido nitroso (HNO_2) a 0°C para formar sales de diazonio. Esta reacción se denomina diazotación.

$$R{-}NH_2 + HNO_2 + HCl \xrightarrow[H_2O]{0\text{-}5\ ^{\circ}C} R{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ \overset{-}{Cl}$$

En el catión diazonio la carga está deslocalizada, por lo cual este ión es un electrófilo débil.

$$\left[R{-}\overset{+}{N}{\equiv}N: \longleftrightarrow R{-}\ddot{N}{=}\overset{+}{N}: \right]$$

Las sales de diazonio provenientes de aminas primarias alifáticas se descomponen muy rápidamente incluso a 0°C, generando una mezcla de compuestos, con alcoholes y alquenos como productos principales, por ejemplo

$$R{-}NH_2 + HNO_2 + HCl \xrightarrow[H_2O]{0^{\circ}C} R{-}\overset{+}{N}{\equiv}N:\ \overset{-}{Cl} \xrightarrow{H_2\ddot{O}} R{-}OH + N_2$$

reacción rápida aun a 0ºC

Las sales de diazonio aromáticas son más estables que las alifáticas. Se pueden mantener sin importante descomposición, durante pocas horas a temperaturas de entre 0°C y 5°C, o menores.

Reacciones de las sales de diazonio

Las sales de diazonio son muy útiles debido a que el grupo diazonio ($-N_2^+$) se puede reemplazar por diferentes nucleófilos, eliminándose como nitrógeno:

La conversión de las sales de diazonio a cloruros o bromuros de arilo, o nitrilos se lleva a cabo mediante el empleo de sales cuprosas como catalizadores. Dicha reacción se conoce con el nombre de reacción de Sandmeyer. La reacción con IK conduce a la formación de ioduros de arilo. Los fluoruros aromáticos se preparan por la reacción de sales de diazonio con ácido tetrafluorobórico (HBF_4). Los fenoles se preparan mediante la reacción de los compuestos de diazonio con ácidos acuosos. Veamos algunos ejemplos específicos:

Reacciones de acoplamiento

Las sales de diazonio son electrófilos débiles, luego pueden reaccionar con compuestos aromáticos fuertemente activados para la SEA (fenóxidos y aminas aromáticas terciarias) para formar *compuestos azoicos*, sin eliminar el nitrógeno. Esta reacción de SEA se conoce como *acoplamiento diazoico* y los compuestos formados presentan coloración, por lo que tienen uso como colorantes.

$$\text{—}\overset{+}{N}\equiv N \quad + \quad \text{—OH} \longrightarrow \text{—N=N—} \text{—OH} \quad + \quad H^+$$

Reacciones de las aminas secundarias

Las aminas secundarias reaccionan con ácido nitroso formando N-nitrosoaminas

$$R^1R^2NH \; + \; HO\text{-}N\text{=}O \longrightarrow R^1R^2N\text{—}N\text{=}O \; + \; H_2O$$

que son compuestos insolubles en agua, muy peligrosos debido a que son cancerígenos.

Algunas aminas de interés

Las aminas alifáticas *metilamina*, *dimetilamina* y *trimetilamina* se encuentran presentes en pequeña cantidad en el pescado, al que confieren su olor característico. Son producto del metabolismo de algunos compuestos nitrogenados. Entre ellas, la dimetilamina es la más importante; se la emplea

para preparar otros compuestos como la dimetilformamida, $H\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2$ (solvente) y en la preparación de dos herbicidas denominados 2,4-D y 2,4,5-T, cuyas estructuras veremos más adelante.

La *anilina* es sin duda, la más importante de las aminas aromáticas, desempeña un papel muy relevante en la industria de los colorantes y también se utiliza en la fabricación de medicamentos y resinas sintéticas.

La *sulfanilamida* es el antecesor de todas las *drogas sulfas*, que fueron los primeros bacteriostáticos conocidos y aun hoy se utilizan.

$H_2N\text{—}C_6H_4\text{—}SO_2NH_2$ sulfanilamida

Fueron aplicadas durante la segunda guerra mundial y desde entonces salvaron muchísimas vidas, al prevenir las infecciones.

CAPÍTULO 13

ALDEHIDOS Y CETONAS

Estos compuestos, llamados "carbonílicos**"** están formados por C, H y O, y se caracterizan por poseer el grupo carbonilo en su estructura. En el mismo, el átomo de oxígeno se encuentra unido a un carbono sp^2 mediante un enlace doble.

C=O

Estructura de los compuestos carbonílicos

Este grupo se encuentra presente en los aldehídos y las cetonas, y además formando parte de otras funciones y grupos, en otros compuestos que estudiaremos en el próximo capítulo.

En los aldehídos, uno o dos átomos de hidrógeno se encuentran unidos al carbono carbonílico; y en las cetonas el átomo de carbono carbonílico se encuentra unido a dos átomos de carbono.

Aldehídos (H–CO–H, R–CO–H) Cetona (R–CO–R^1)

Algunos ejemplos de aldehídos son los siguientes:

Metanal (Formaldehído) Etanal (Acetaldehído) Benzaldehído

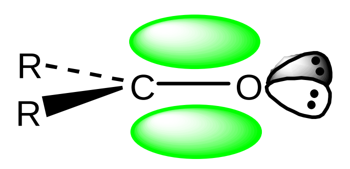
Veamos algunos ejemplos de cetonas:

Acetona (Propanona) | Ciclohexanona | Benzofenona (Difenil cetona)

El conocimiento de la estructura de los compuestos carbonílicos (aldehídos o cetonas) nos servirá para entender las propiedades y reactividad del grupo carbonilo.

El carbono carbonílico y los tres átomos unidos a él se encuentran en el mismo plano, con ángulos de enlace de aproximadamente 120º. Por su parte, el enlace π se forma por el solapamiento de un orbital p del carbono con un orbital p del oxígeno (ambos átomos están hibridados sp^2).

La distancia C=O es de aproximadamente 1,24 Å, mientras la longitud del enlace C–O en los alcoholes se aproxima a los 1,43 Å.



Representación de orbitales π y sp^2 en una cetona

El carbono del grupo carbonilo presenta una densidad de carga bastante importante (rever en el Cap. 2, Figura 14), que puede atribuirse a ambos efectos electrónicos: el mesomérico del grupo carbonilo, que involucra una estructura con separación de cargas, y el efecto inductivo del oxígeno (tienen el mismo sentido, luego se suman). Recordemos que el efecto mesomérico (o de resonancia) entre átomos del mismo período de la Tabla Periódica, es más intenso que el inductivo entre esos mismos átomos.

Efecto mesomérico en el grupo carbonilo

La primera estructura contribuyente es la más importante porque implica menor separación de cargas, y además en ella todos los átomos tienen el octeto completo. Sin embargo, la segunda estructura contribuyente, aunque menos estable que la primera, es la que explica el relativamente elevado momento dipolar de los aldehídos y las cetonas (repasar la sección “Polaridad de las moléculas” en el Cap. 2). De igual manera lo podemos visualizar efectuando el promedio ponderado de las estructuras contribuyentes, que nos da la estructura del hibrido de resonancia, representada a la derecha.

Nomenclatura de los compuestos carbonílicos

Aldehidos

Según la nomenclatura IUPAC el sufijo que corresponde al nombre de un aldehído es *al*. Veamos algunos ejemplos:

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}O$

Pentanal

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH{=}O$

Hexanal

Para el caso de aldehídos ramificados, la cadena principal es la que contiene a la función principal, y la numeración comienza a partir de dicha función.

$CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH{=}O$

4-metilheptanal

Una función aldehído tiene prioridad como función principal, sobre otras funciones como por ejemplo alcohol y amina. En estos casos, se expresan como prefijos del nombre base. Veamos algunos ejemplos:

$CH_2(OH)C{\equiv}C-CH_2-CH_2-CH{=}O$

5-Hidroxi-4-hexinal

$CH_3CH_2CH(NH_2)CH(NH_2)CH{=}O$

2,3-Diaminopentanal

Para los casos en los cuales el grupo aldehído se encuentra unido a un anillo, se nombra usando el sufijo *carbaldehído*.

Cicloheptanocarbaldehído

Por último, en los casos en los cuales el grupo aldehído no es la función principal, se nombra utilizando el prefijo “formil”, por ejemplo:

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CHO)CH_2COOH$

Ácido 3-formilheptanoico

Nomenclatura de cetonas

De acuerdo con el sistema de nomenclatura sustitutiva IUPAC, para nombrar las cetonas se emplea el sufijo *ona*. Se numera la cadena asignando al C carbonílico el menor número posible, y se emplea ese número para indicar su

posición. Alternativamente, puede utilizarse la nomenclatura radicofuncional, anteponiendo los nombres de los radicales unidos al C carbonílico, a la palabra *cetona* (palabras separadas):

$H_3C-C(=O)-CH_3$ $H_3C-C(=O)-CH_2CH_3$ $H_3C-C(=O)-CH_2CH_2CH_2CH_3$

Propanona (acetona, dimetil cetona) | Butanona (etil metil cetona) | 2-Hexanona (butil metil cetona)

Algunas cetonas aromáticas poseen nombres particulares por ejemplo:

$C_6H_5-C(=O)-CH_3$

Acetofenona (fenil metil cetona)

$C_6H_5-C(=O)-C_6H_5$

Benzofenona (difenil cetona)

Propiedades físicas de los aldehídos y las cetonas

Polaridad y puntos de ebullición

Los aldehídos y las cetonas son compuestos polares (repasar los conceptos vistos en el Cap. 2) debido a que el grupo carbonilo es un grupo polar. Por lo tanto, los puntos de ebullición de estos compuestos son más elevados que los

correspondientes a los hidrocarburos de similar peso molecular. Sin embargo y debido a que los aldehídos y las cetonas no forman enlaces de hidrógeno intermoleculares, sus puntos de ebullición suelen ser menores que los de los alcoholes correspondientes:

Compuesto	N° de electrones	P. E. °C
CH_3CH_3	30	-88,6
CH_3OH	32	65
H_2CO	30	-21
$CH_3CH_2CH_3$	44	-44,5
CH_3CH_2OH	46	78
CH_3CHO	44	21

Puntos de ebullición de aldehídos comparados con compuestos de moléculas similares

Si comparamos el isobutano (P. E. –12ºC), el 2-propanol (P. E. 82ºC) y la acetona (P. E. 56ºC), se observa un comportamiento similar.

Solubilidad

Los aldehídos y las cetonas de bajo peso molecular son solubles en agua. El etanal y la acetona son solubles en agua en todas proporciones. Ello se debe a posibilidad de formar enlaces de hidrógeno entre el oxígeno del grupo carbonilo y los hidrógenos de la molécula de agua. Al aumentar el peso molecular -como hemos visto en el caso de alcoholes- la molécula disminuye su polaridad y por consiguiente disminuye la solubilidad en agua.

Enlace de hidrógeno entre un grupo carbonilo y una molécula de agua.

Propiedades Químicas

Las moléculas de los aldehídos y cetonas presentan el grupo funcional carbonilo, que es responsable de la elevada polaridad que presentan estos compuestos.
Así, podemos representar respectivamente a aldehídos y cetonas según:

Las regiones reactivas de estas moléculas son las siguientes:

- Su centro básico (el átomo de oxígeno con carga parcial negativa)
- Su centro electrófilo (el átomo de carbono carbonílico)
- El hidrógeno alfa más ácido que tenga el compuesto.

A continuación estudiaremos el comportamiento químico más relevante originado en las tres regiones:

El átomo de oxígeno carbonílico

El centro básico de los aldehídos y cetonas es protonable cuando se agrega un ácido fuerte. Los ácidos fuertes se utilizan como catalizadores cuando se desea hacer reaccionar el C carbonílico (electrófilo moderado) con un nucleófilo débil como por ejemplo un alcohol. Al protonar al oxígeno, el catalizador ácido transforma el electrófilo moderado en un electrófilo fuerte, ya que la carga +1 (ya no un δ+) se deslocaliza quedando mayoritariamente sobre el C:

Electrófilo moderado

Electrófilo fuerte

El carbono carbonílico

La reactividad química del grupo carbonilo en aldehídos y cetonas es una consecuencia de la diferencia de electronegatividad entre el átomo de carbono y el átomo de oxígeno, y de la polarización de su enlace doble. La reacción característica de este grupo funcional es la *adición nucleofílica*, es decir la adición de un nucleófilo y de un protón al enlace doble carbono-oxígeno. La distribución coplanar de los grupos en torno al carbono carbonílico permite el ataque de un nucleófilo al carbono, por cualquiera de ambas caras de esa zona planar (la carga parcial positiva sobre el carbono lo hace particularmente susceptible al ataque de nucleófilos).

La adición nucleofílica a un enlace doble carbono-oxígeno puede representarse mediante dos mecanismos generales:

1- Adición nucleofílica sin catálisis ácida

En presencia de un nucleófilo *en general fuerte o moderado*, la adición se inicia por el ataque de un par de electrones del nucleófilo para formar un enlace con el carbono del carbonilo. A medida que esto sucede, el par de electrones π se desplaza hacia el oxígeno del carbonilo, es así donde la hibridación del carbono cambia de sp^2 a sp^3.
A continuación el oxígeno se asocia a un electrófilo, que puede ser un protón (H^+). En general, de esta manera ocurren las reacciones entre los aldehídos o cetonas y los reactivos de Grignard, o el ión cianuro (o los nucleófilos nitrogenados).

Adición nucleofílica al carbonilo (nucleófilos fuertes)

2- Adición nucleofílica con catálisis ácida

El otro mecanismo general de adición nucleofílica a compuestos carbonílicos implica un ácido como catalizador, y ocurre cuando el reactivo nucleófilo es débil, como se expresó en la sección precedente (“El átomo de oxígeno carbonílico”).
Inicialmente el ácido protona al oxígeno del carbonilo, y entonces el compuesto protonado es muy reactivo frente al ataque de un nucleófilo, debido a la contribución de la segunda estructura de resonancia con una carga positiva sobre el átomo de carbono (esta estructura de resonancia es importante ya que contiene la carga positiva sobre el átomo menos electronegativo). Así el híbrido de resonancia presenta sobre el C carbonílico, mayor carga parcial positiva que la molécula no protonada.

Mediante este segundo mecanismo tienen lugar las adiciones nucleofílicas en aldehídos o cetonas, cuando el reactivo es un nucleófilo oxigenado, por ejemplo un alcohol o agua (nucleófilos débiles debido a la elevada electronegatividad del oxígeno).

Adición nucleofílica al carbonilo (nucleófilos débiles)

Adiciones al grupo carbonilo

1- Adición de agua

En solución acuosa, un aldehído o una cetona están en equilibrio con su forma hidratada, que es un diol geminal. La reacción de hidratación se lleva a cabo mediante el mecanismo general de adición nucleofílica al grupo carbonilo, y se puede efectuar en medio ácido o en medio básico. En medio ácido el nucleófilo que ataca al grupo carbonilo es el agua (nucleófilo débil) (mecanismo visto previamente) y en medio básico la especie nucleofílica atacante es el ión hidroxilo.

$$R-C(=O)-R^1 + HO^- \rightleftharpoons R-C(HO)(O^-)-R^1 \xrightarrow[-HO^-]{H_2O} R-C(HO)(OH)-R^1$$

2- Adición de cianuro de hidrógeno

El cianuro de hidrógeno es un ácido muy débil, por lo cual su base conjugada (el ion cianuro :NC: $^-$) es una base fuerte, y asimismo es un nucleófilo fuerte. Dicho compuesto se adiciona al grupo carbonilo formando compuestos llamados cianhidrinas.

$$R-C(=O)-R^1 + HCN \rightleftharpoons R-C(HO)(CN)-R^1$$

una cianhidrina

3- Adición de bisulfito de sodio

El bisulfito de sodio ($NaHSO_3$) puede formar compuestos de adición con los aldehídos o cetonas. Los compuestos que se forman son en general sólidos, y

habitualmente se emplean para separar aldehídos o cetonas de mezclas con otras sustancias.

$$R-CO-R^1 + NaHSO_3 \rightleftharpoons R-C(OH)(SO_3^- Na^+)-R^1$$

4- Adición de alcoholes: hemiacetales, acetales, hemicetales y cetales

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con alcoholes para formar, respectivamente, *hemiacetales* y *hemicetales*.

El mecanismo de la reacción de formación de un hemiacetal, consiste en una adición nucleofílica al grupo carbonilo, catalizada por ácidos. El catalizador ácido protona inicialmente al grupo carbonilo; y el alcohol, que es un nucleófilo débil, recién entonces puede atacar al carbonilo activado por el efecto de la protonación. La pérdida de un protón del intermedio cargado positivamente, origina el hemiacetal (Figura 41).

En la formación de un acetal, dos moléculas de alcohol reaccionan con el grupo

Figura 41. Mecanismo para la formación de un hemiacetal

carbonilo y se elimina una molécula de agua. La formación de un acetal también requiere un ácido fuerte como catalizador.

El mecanismo de la conversión de un hemiacetal en un acetal se muestra en la Figura 42. Se inicia con la protonación del grupo hidroxilo hemiacetálico, seguida por la eliminación de agua para formar un carbocatión estabilizado por la resonancia. El ataque nucleofílico del alcohol (que puede ocurrir por cualquiera de las caras planas del carbocatión) y finalmente la pérdida de un protón, forman ambos enantiómeros del acetal.

Figura 42. Mecanismo de la formación de un acetal a partir de un hemiacetal

Como la formación de acetales es un proceso reversible, se pueden descomponer con agua, también en presencia de un catalizador ácido. El gran exceso de agua desplaza el equilibrio hacia la formación del compuesto carbonílico.

De manera análoga al desarrollo de los mecanismos de reacción previamente

descriptos, la reacción de una cetona con un alcohol conduce a la formación de un hemicetal, y éste con una molécula más de alcohol forma un cetal.

$$R-CO-R^1 + R^2OH \xrightleftharpoons{H^+} R(R^1)C(OH)(OR^2)$$

Hemicetal

$$R(R^1)C(OH)(OR^2) + R^3OH \xrightleftharpoons{H^+} R(R^1)C(OR^3)(OR^2)$$

Cetal

5- Adición de compuestos organometálicos

Como ya hemos mencionado en el capítulo 10, los compuestos organometálicos, en particular los compuestos de Grignard se comportan como bases muy fuertes, y como nucleófilos muy fuertes. Sus reacciones con compuestos carbonílicos son adiciones nucleofílicas (Figura 43), ya que los aldehídos o las cetonas simples no tienen hidrógenos ácidos (H unidos a elementos electronegativos).

$$R-CO-R^1 + R^2-Mg^+X^- \longrightarrow R(R^1)(R^2)C-O^- \; Mg^{++}X^-$$

$$R(R^1)(R^2)C-O^- \; Mg^{++}X^- \xrightarrow{H+} R(R^1)(R^2)C-OH + Mg^{++} + X^-$$

Figura 43. Adición de un Reactivo de Grignard a una cetona

Las adiciones nucleofílicas de reactivos de Grignard al grupo carbonilo, son de gran utilidad en química orgánica porque permiten la creación de enlaces C–C. En estas reacciones se forman alcóxidos que, por protonación, conducen a la formación de alcoholes.

6- Adición de ion hidruro (reducción de compuestos carbonílicos)

El grupo carbonilo de los aldehídos y las cetonas puede adicionar un ión hidruro proveniente de un hidruro metálico. Los reactivos que se emplean para la reducción de aldehídos y de cetonas son el borohidruro de sodio ($NaBH_4$) y el hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$). El $LiAlH_4$ es mucho más reactivo que el $NaBH_4$ y reduce con facilidad aldehídos y cetonas, y además es capaz de reducir ésteres y ácidos carboxílicos.

$$R-CO-R^1 \xrightarrow[2)\ H^+]{1)\ NaBH_4} R-CH(OH)-R^1$$

$$R-CO-R^1 \xrightarrow[2)\ H^+]{1)\ LiAlH_4} R-CH(OH)-R^1$$

A continuación se representa el mecanismo de reacción de la reducción. El ataque nucleofílico del ión hidruro genera un ión alcóxido, y su protonación proporciona un alcohol:

$$R-CO-R^1 \xrightarrow{:H^-} R-CH(O^-)-R^1 \xrightarrow{H^+} R-CH(OH)-R^1$$

7- Adición de reactivos nitrogenados

El amoniaco y las aminas primarias reaccionan con los aldehídos y las cetonas para formar un tipo de compuestos llamados *iminas* o *bases de Schiff*. La formación de iminas comienza con la adición nucleofílica del reactivo nitrogenado al enlace doble C=O, y posteriormente se produce la pérdida (eliminación) de una molécula de agua. Estas reacciones se denominan *reacciones de condensación*; son aquellas en las que dos o más, compuestos orgánicos se unen, con eliminación de una molécula pequeña, generalmente de agua.

$$R-CO-R^1 + R^2NH_2 \rightleftharpoons R(R^1)C(OH)(NHR^2)$$

$$R(R^1)C(OH)(NHR^2) \xrightleftharpoons{-H_2O} R(R^1)C=N-R^2$$

una imina

Las iminas son de importancia en numerosas reacciones bioquímicas ya que muchas enzimas utilizan el grupo $-NH_2$ de un aminoácido para reaccionar con un aldehído o cetona formando un enlace imina.

Las cetonas y los aldehídos también condensan con otros derivados del amoniaco como la hidroxilamina y las hidrazinas, para dar productos análogos a las iminas. Los productos de condensación entre aldehídos o cetonas y la *hidroxilamina*, se denominan *oximas*:

$$R-CO-R^1 + NH_2OH \xrightarrow{H+} R(R^1)C=N-OH$$

una oxima

Los productos de condensación obtenidos con *hidracina* se denominan *hidrazonas*.

$R-CO-R^1 + H_2N\text{-}NH_2 \longrightarrow R-C(=N-NH_2)-R^1 + H_2O$

hidracina hidrazona

Podemos formular una reacción similar, usando como reactivo la *fenilhidracina*. Notemos que en este reactivo existen dos nitrógenos, pero uno de ellos está conjugado con el anillo aromático, por eso el otro (el del extremo de la molécula) es mucho más nucleofílico y en consecuencia es el átomo que toma parte en la reacción.

$R-CO-R^1 + H_2N\text{-}NHPh \xrightarrow{-H_2O} R-C(=N-NHPh)-R^1$

fenilhidracina fenilhidrazona

Acidez de los hidrógenos α

Otra característica importante de los compuestos carbonílicos es la *acidez de los hidrógenos alfa* al grupo carbonilo. Las constantes de acidez de los hidrógenos α en los aldehídos y las cetonas son del orden de $10^{-19} – 10^{-20}$.

$R-CO-CH_3$

La acidez de los hidrógenos α al grupo carbonilo, puede justificarse considerando que cuando una base abstrae un protón α, el carbanión formado,

enolato de una metil cetona

denominado *enolato*, está estabilizado por la deslocalización de su carga negativa. La *tautomería cetoenólica* está relacionada con los aniones enolato: al aceptar un protón, el anión puede hacerlo de dos formas: en el carbono alfa dando lugar a una forma *ceto*, o bien en el oxígeno formando un *enol*.

forma ceto

forma enol

Las formas *ceto* y *enol* se interconvierten con relativa facilidad en presencia de ácidos o bases. Dicha interconversión se conoce con el nombre de *tautomerización*.

En los compuestos carbonílicos sencillos (los monocarbonílicos) como por ejemplo el acetaldehído o la acetona, la concentración de la forma enólica es extremadamente pequeña (mucho menor que 1%).

En los compuestos que poseen en su estructura dos carbonilos separados por un carbono sp^3 (compuestos β-dicarbonílicos), la cantidad de enol en el equilibrio es considerablemente mayor. Por ejemplo la 2,4-pentanodiona existe en equilibrio de su forma ceto (25%) con la enólica (75%). Esta mayor estabilidad de la forma enólica puede atribuirse a la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares:

Reacción de condensación aldólica

Como hemos visto en la sección precedente, los aniones enolato generados por ionización de un compuesto carbonílico son *especies nucleofílicas* y pueden atacar a especies electrofílicas; el electrófilo puede ser el propio compuesto carbonílico.

En dichas condiciones se obtiene un compuesto β-hidroxicarbonílico denominado genéricamente aldol. El aldol se puede deshidratar para dar lugar a un compuesto carbonílico α,β-insaturado. Este proceso recibe el nombre de *condensación aldólica*.

Consideremos el mecanismo de esta reacción. Se inicia con el ataque del ión hidroxilo al H alfa del aldehido, para generar un anión enolato:

En un segundo paso del mecanismo, el ión enolato ataca nucleofílicamente a una segunda molécula del aldehído para formar un intermediario que luego, por reacción ácido-base con una molécula de agua, genera el aldol:

aldol

Se regenera el hidroxilo, por lo tanto es un catalizador en esta reacción. Al calentar, por último, en medio ácido o básico una disolución que contenga un aldol, se produce una deshidratación para generar *un aldehído o una cetona α,β-insaturados*.

aldol

aldehído α,β no saturado

También es posible realizar una condensación aldólica con un aldehído o cetona que carezca de átomos de H alfa. Para eso se mezcla ese compuesto con un aldehído o cetona que contenga H alfa, y a la mezcla se agrega la base.

Se forma el enolato del compuesto carbonílico que contiene H en alfa y a continuación ese nucleófilo ataca al otro compuesto, en nuestro caso podría tratarse de benzaldehído. El benzaldehído no tiene hidrógenos α y no puede autocondensarse.

$$CH_3CHO + C_6H_5CHO \xrightarrow{NaOH,\ H_2O} C_6H_5CH(OH)CH_2CHO$$

Reacción de Cannizzaro

Cuando un aldehído que *no contiene hidrógenos α* se coloca en una solución concentrada de NaOH se produce una reacción llamada de Cannizzaro. En dicha reacción se forman un alcohol y la sal del ácido carboxílico que tiene el mismo esqueleto que el aldehído de partida.

$$C_6H_5CHO \xrightarrow{NaOH\ 50\%} C_6H_5CH_2OH + C_6H_5COO^-Na^+$$

Se trata de una reacción redox donde una molécula de aldehído reduce a otra a alcohol y en este proceso la primera molécula se oxida a un ión carboxilato.
Dado que se forman un ácido carboxílico y un alcóxido (base moderada, similar al HO^-), se neutralizan mutuamente generando los productos finales de reacción, el carboxilato y alcohol respectivamente.

Reacciones de halogenación de compuestos carbonílicos

Los aldehídos y las cetonas que poseen al menos un hidrógeno α reaccionan con los halógenos, ocurriendo la sustitución. Esta reacción se acelera en

presencia de ácidos o bases. Este comportamiento puede explicarse nuevamente por la acidez de los hidrógenos α de los compuestos carbonílicos.

$$CH_3COCH_2CH_3 + X_2 \xrightarrow[\text{Base}]{\text{Ácido, o}} CH_3COCHXCH_3 + HX$$

En muchos casos la halogenación promovida por una base no se detiene en la sustitución de sólo uno de los hidrógenos, porque la α-halocetona o el α-haloaldehído que se forma en la reacción, tiene sus hidrógenos alfa más ácidos que el compuesto carbonílico de partida, y se enoliza con más facilidad. Esto se debe al átomo de halógeno recientemente incorporado, que es atractor de electrones. Veamos cómo reacciona una cetona:

Reacción del haloformo

La reacción del haloformo es la que ocurre cuando una metilcetona reacciona con halógeno molecular en presencia de una base. Se denomina de este modo ya que uno de los productos de la reacción es un haloformo (HCX_3). Al reaccionar *una metil cetona* con una base como NaOH, este extrae un protón del grupo metilo alfa y genera un carbanión. A partir de él se forma una cetona alfa-monohalogenada en la cual los átomos de H restantes en el grupo XCH_2

$$RCOCH_3 + B^- \underset{}{\overset{-BH}{\rightleftharpoons}} RCO\ddot{C}H_2^- \xrightarrow[-X^-]{X-X} RCOCH_2X$$

son más ácidos que antes, debido a la presencia del halógeno. El proceso se reitera dos veces más, hasta sustituir todos los H alfa del grupo metilo.

En el intermediario formado (trihalogenado) existe un enlace débil, reactivo, que une el carbono carbonílico al carbono alfa. Un último ataque de la base al carbonilo produce como resultado un paso de *adición* de la base, al que sigue uno de *eliminación* con la ruptura del enlace débil:

La reacción del iodoformo (emplea iodo e hidróxido de sodio) se utiliza para la caracterización de las *metil cetonas* y de los *metil alcanoles* (alcoholes secundarios). Los compuestos de estas familias producen precipitados de iodoformo (un sólido de color amarillo-naranja e intenso olor característico). Los alcoholes con una fórmula estructural como la indicada en la figura anterior, pueden experimentar esta reacción porque inicialmente son oxidados por el iodo a metil cetonas.

metil cetonas 1-metil alcanoles

Las metil cetonas reaccionan con iodo y el ión hidróxido, produciendo iodoformo, como se expresó anteriormente (reacción del haloformo):

$$R-CHO \xrightarrow{I_2/NaOH/H_2O} R-COO^-Na^+ + CHI_3$$

Mencionemos además que el etanol y el etanal también experimentarán esta reacción; y que el iodoformo es bactericida, por lo cual se utiliza en medicina.

Oxidación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se pueden oxidar con oxidantes fuertes, como el $KMnO_4$, y también con oxidantes suaves como el Ag_2O. En estas oxidaciones el aldehído pierde el átomo de hidrógeno unido al grupo carbonilo. Podemos expresar la facilidad de oxidación de un compuesto, verificando si posee algún átomo electronegativo unido al carbono supuestamente oxidable, y además si ese carbono tiene directamente unido al menos un átomo de hidrógeno. Estas condiciones son cumplidas por los alcoholes primarios y secundarios, y por los aldehídos; entre los ácidos, el ácido metanoico también lo cumple (se trata de compuestos fácilmente oxidables). Las cetonas, otros ácidos, alcoholes terciarios, hidrocarburos saturados, etc. no satisfacen ambas condiciones, por lo tanto no son fácilmente oxidables. La facilidad con que se oxidan los aldehídos es el fundamento de unas pruebas químicas que permiten diferenciarlos de las cetonas. Cuando se agrega solución de amoníaco a una solución de nitrato de plata ($AgNO_3$) se genera una disolución alcalina llamada *reactivo de Tollens*. El reactivo contiene el ión *diamin plata (I),* $Ag(NH_3)_2^+$. Este ión es un agente oxidante débil, pero capaz de oxidar a los aldehídos a aniones

carboxilato. La Ag (I), que es el oxidante, se reduce a plata metálica, Ag(0). Si el test de Tollens se efectúa en un tubo de ensayo, la plata metálica se deposita en las paredes del mismo formando un espejo de plata. A veces, la oxidación del aldehído es muy rápida y entonces la plata metálica se deposita en forma de precipitado gris oscuro. Las cetonas no reaccionan en el ensayo de Tollens.

Aldehídos

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-H \xrightarrow[NH_3]{Ag(NH_3)_2^+} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH + Ag^o$$

espejo de plata

Cetonas

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R^1 \xrightarrow[NH_3]{Ag(NH_3)_2^+} \text{No reaccionan}$$

Algunos ejemplos de aldehídos o cetonas de interés

Los aldehídos y las cetonas se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Por ejemplo, un grupo muy importante de productos naturales, los monosacáridos, pueden describirse como polihidroxialdehidos o polihidroxicetonas. La molécula de *vainillina* (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) es el principal saborizante de la vainilla. El *neral* es un aldehído alifático que junto con su isómero *geranial*, forman el *citral*. Éste se obtiene a partir de la hierba limón y se emplea como esencia para perfumería.

Desde el punto de vista industrial, el formaldehído (metanal, un gas de olor picante) es el aldehído más importante. Se utiliza en grandes cantidades para la producción de plásticos y resinas termoestables como la melamina y la bakelita. La solución acuosa de formaldehído recibe el nombre de formalina o formol y se emplea en la industria textil para producir telas sin planchado y además para preservar materiales biológicos de la descomposición microbiana.

Es relativamente reciente su clasificación como carcinógeno confirmado para humanos (produce cáncer nasofaríngeo).

Las cetonas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza: El importante carbohidrato *fructosa*, las hormonas *cortisona*, *testosterona* (hormona masculina) y *progesterona* (hormona femenina) son también cetonas, así como el conocido alcanfor usado como medicamento tópico. La acetona y la etil metil cetona se utilizan extensamente en la industria como disolventes. Cotidianamente la acetona es el disolvente por excelencia para los esmaltes de uñas y una mezcla de ambas se utiliza como disolvente-cemento para poliestireno.

Dentro del grupo de las cetonas encontramos aquellas que poseen dos funciones cetona alfa-beta no saturadas: las quinonas. Son oxidantes débiles. Existen dos benzoquinonas: la *o*-benzoquinona y la *p*-benzoquinona.

o-benzoquinona

p-benzoquinona

La *vitamina K₁* es una quinona natural de importancia: Está involucrada en los procesos de agregación plaquetaria (coagulación de la sangre).

vitamina K_1

Se encuentra presente en los vegetales verdes (espinacas, brócoli, perejil, etc), germen de trigo, cereales, leche, huevos, carne, etc.

CAPÍTULO 14

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y DERIVADOS

Ácidos carboxílicos

Estructura y nomenclatura

Los ácidos carboxílicos son compuestos orgánicos formados por C, H y O, que se caracterizan por poseer el grupo carboxilo (COOH) en su estructura. El grupo carboxilo esta constituido formalmente por un grupo carbonilo y un grupo hidroxilo.

O
C
R OH

Los ácidos carboxílicos son el origen de una serie de compuestos orgánicos (llamados derivados de ácidos) entre los que se encuentran los haluros de acilo, los anhídridos de ácido, los ésteres, las amidas y los ésteres de tiol.

Nombre	Estructura
Ácido Carboxílico	RC(O)OH
Haluro de acilo	RC(O)X
Anhídrido	$RC(O)OC(O)R^1$
Éster	$RC(O)OR^1$
Amidas	$RC(O)NH_2$, $RC(O)NHR^1$, $RC(O)NR^1R^2$
Éster de tiol	$RC(O)SR^1$

La nomenclatura IUPAC para los ácidos carboxílicos emplea como raíz el nombre del alcano de cadena más larga de átomos de carbono, que incluya al grupo funcional. La *o* final del nombre del alcano se sustituye por el sufijo *oico*, y se antepone la palabra "*ácido*". En la siguiente tabla aparecen los nombres vulgares y los nombres IUPAC de algunos ácidos carboxílicos. Muchos de ellos tienen nombres comunes derivados de palabras latinas o griegas, relacionadas con sus fuentes naturales. Entre otros, el ácido metanoico se llama *ácido fórmico* (del latín, formica: hormiga); el ácido etanoico se llama *ácido acético* (del latín, acetum: vinagre), el ácido butanoico o *butírico* es uno de los compuestos responsables del olor de la manteca rancia (del latín, butyrum: manteca) y el ácido octadecanoico, llamado *esteárico*, proviene del griego stear: sebo.

Estructura	Nombre IUPAC	Nombre trivial
$HCOOH$	Ácido metanoico	Ácido fórmico
CH_3COOH	Ácido etanoico	Ácido acético
$CH_3(CH_2)_2COOH$	Ácido butanoico	Ácido butírico
$CH_3(CH_2)_4COOH$	Ácido hexanoico	Ácido caproico
$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	Ácido dodecanoico	Ácido láurico
$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	Ácido tetradecanoico	Ácido mirístico
$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	Ácido hexadecanoico	Ácido palmítico
$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	Ácido octadecanoico	Ácido esteárico

Nombres sistemáticos y triviales para algunos ácidos

Propiedades físicas

Los ácidos carboxílicos son sustancias polares, y forman puentes de hidrógeno intermoleculares consigo mismos y con el agua. Los ácidos carboxílicos forman

```
      O-----------H—O
R—C//               \\C—R
      O—H-----------O
```

Dimerización de un ácido carboxílico

dímeros, cuyas unidades están unidas entre sí a través de dos enlaces de hidrógeno. Esto trae aparejado que los ácidos carboxílicos posean puntos de ebullición relativamente elevados, y que los ácidos carboxílicos de bajo peso molecular sean solubles en agua en todas las proporciones. A medida que aumenta la longitud de la cadena disminuye su polaridad y por consiguiente su solubilidad en agua.

Propiedades químicas

Formación de sales

Los ácidos carboxílicos reaccionan con soluciones acuosas de bases como los hidróxidos de sodio o de potasio, formando sales orgánicas. Las mismas se nombran cambiando el sufijo *-oico* por *-oato*. Así la sal proveniente de la reacción del ácido etanoico con KOH se denomina *etanoato de potasio*; y la sal originada en la reacción entre ácido benzoico con NaOH, *benzoato de sodio*.

$$CH_3COOH \xrightarrow{KOH} CH_3COO^{-}\ {}^{+}K$$

$$COOH \xrightarrow{NaOH} COO^{-}\ {}^{+}Na$$

Las sales de sodio y de potasio de gran parte de los ácidos carboxílicos son solubles en agua, asimismo las sales de algunos ácidos carboxílicos de cadena larga (llamados comúnmente ácidos grasos) constituyen el principal ingrediente de los jabones y su descripción se realizará en detalle en el Capítulo 15 (Lípidos).

Acidez

Un ácido carboxílico se disocia en agua formando un protón y un ión carboxilato. Los valores de la constante de acidez (K_a) de los ácidos carboxílicos simples están generalmente comprendidos en el intervalo de 10^{-4} a 10^{-5}. Aunque los ácidos carboxílicos son ácidos débiles, son más fuertes que los fenoles y los alcoholes.

La disociación de un ácido o un alcohol implica, en ambos casos, la ruptura heterolítica de un enlace O-H, pero existe una importante diferencia entre ambos. Cuando se disocia el ácido carboxílico, se genera un ión carboxilato con la carga negativa deslocalizada en los dos átomos de oxígeno, mientras que la ionización de un alcohol genera un ión alcóxido, en el que la carga negativa recae sobre un solo átomo de oxígeno. La deslocalización de la carga en el ión carboxilato hace que éste sea mucho más estable que un ión alcóxido (repasar el Capítulo 3 “Los reactivos y las reacciones”).

$$ROH \rightleftharpoons RO^- + H^+$$

$$R-C(=O)OH \rightleftharpoons \left[R-C(=O)O^- \longleftrightarrow R-C(O^-)=O \right] + H^+$$

Como hemos visto en el Capítulo 3, los efectos inductivos y de resonancia juegan un rol muy importante sobre la estabilidad del anión de un ácido carboxílico, y por consiguiente sobre su acidez. Un sustituyente que estabilice al ión carboxilato aumenta la disociación del ácido carboxílico, luego el ácido es más fuerte. Los átomos más electronegativos aumentan la constante de acidez, porque su efecto inductivo contribuye a distribuir la carga negativa en el ión carboxilato. Este efecto inductivo es mayor, cuanto mayor sea el número de grupos atractores de electrones y cuanto más cercanos estén dichos grupos a

la función ácida. El ácido cloroacético ($ClCH_2COOH$) tiene un pK_a de 2,86, por lo que es un ácido más fuerte que el acético ($pK_a = 4,74$).

La magnitud del efecto de un sustituyente depende notablemente de su distancia al grupo carboxilo. Los sustituyentes más alejados tienen efectos más pequeños sobre la acidez, lo que pone de manifiesto que los efectos inductivos decrecen rápidamente con la distancia. Los grupos que atraen electrones también aumentan la acidez de los ácidos carboxílicos aromáticos, como puede observarse en la tabla siguiente.

Estructura	Nombre	Constante de acidez (K_a)
CH_3COOH	Ácido acético	$1,76 \times 10^{-5}$
$ClCH_2COOH$	Ácido cloroacético	$1,40 \times 10^{-3}$
$Cl_2CHCOOH$	Ácido dicloroacético	$3,32 \times 10^{-2}$
Cl_3CCOOH	Ácido tricloroacético	$2,00 \times 10^{-1}$
$CH_3CH_2(Cl)COOH$	Ácido 2-cloropropanoico	$1,47 \times 10^{-2}$
$ClCH_2CH_2COOH$	Ácido 3-cloropropanoico	$1,47 \times 10^{-3}$
C_6H_5-COOH	Ácido benzoico	$6,46 \times 10^{-5}$
4-ClC_6H_4-COOH	Ácido 4-clorobenzoico	$1,04 \times 10^{-4}$
4-O_2N-C_6H_4-COOH	Ácido 4-nitrobenzoico	$3,93 \times 10^{-3}$

Constantes de acidez de ácidos carboxílicos con sustituyentes electronegativos

En el caso de algunos grupos funcionales específicos, como por ejemplo el grupo nitro en la posición 2, tanto el efecto de resonancia como el inductivo son importantes en la estabilización del ión carboxilato.

Los ácidos dicarboxílicos en general tienen nombres triviales admitidos por la IUPAC. El ácido etanodioico (*ácido oxálico*), ($K_a = 5,9 \times 10^{-2}$) es más fuerte que el ácido acético. Este incremento en la acidez se debe al efecto inductivo atractor de electrones que ejerce un grupo carboxilo sobre el otro. Dicho efecto se reduce considerablemente al aumentar la longitud de la cadena, por ejemplo la constante de acidez para la primera ionización del ácido 1,5-pentanodioico es de $4,6 \times 10^{-5}$, ver la tabla siguiente.

Estructura	Nombre trivial	Constante de acidez (Ka_1)	Constante de acidez (Ka_2)
HOOC-COOH	Ácido oxálico	$5,9 \times 10^{-2}$	$6,4 \times 10^{-5}$
$HOOC\text{-}CH_2\text{-}COOH$	Ácido malónico	$1,4 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-6}$
$HOOC\text{-}CH_2CH_2\text{-}COOH$	Ácido succínico	$6,9 \times 10^{-5}$	$2,5 \times 10^{-6}$
$HOOC\text{-}(CH_2)_3\text{-}COOH$	Ácido glutárico	$4,6 \times 10^{-5}$	$3,5 \times 10^{-6}$
$HOOC\text{-}(CH_2)_4\text{-}COOH$	Ácido adípico	$3,7 \times 10^{-5}$	$2,4 \times 10^{-6}$

Constantes de acidez de ácidos dicarboxílicos

Formación de ésteres

Los ácidos carboxílicos reaccionan con alcoholes, en presencia de un catalizador ácido, formando ésteres y agua; dicha reacción se conoce también como "*reacción de esterificación directa*" o "*esterificación de Fischer*".

$$R\text{-}C(=O)\text{-}OH + R^1OH \xrightleftharpoons{H^+} R\text{-}C(=O)\text{-}OR^1 + H_2O$$

Las reacciones de esterificación se efectúan con catálisis ácida y *alcanzan un equilibrio*. En general, se calienta una mezcla del ácido carboxílico y del alcohol con una cantidad catalítica de ácido, a reflujo (con condensación de los vapores para que no se pierdan). Para desplazar el equilibrio hacia la formación del éster, se suele utilizar un exceso del alcohol o del ácido carboxílico, y si es posible, se elimina el agua formada en la reacción (se aplica el principio de Le Châtelier).

El mecanismo de la reacción de esterificación (Figura 44) se inicia con la protonación del oxígeno del grupo carbonilo (que es el oxígeno más básico, es decir más rico en electrones) del ácido carboxílico. Es necesaria la participación del catalizador porque el nucleófilo es débil, y el carbono carboxílico es un electrófilo débil. La protonación provoca un aumento de la electrofilicidad de este carbono. A continuación, el alcohol ataca al grupo carbonilo protonado, para formar un intermedio tetraédrico que, rápidamente y

mediante un intercambio de protones, forma un nuevo intermedio tetraédrico que contiene como grupo saliente el agua. La regeneración del grupo carbonilo al mismo tiempo que la expulsión de agua, forma el éster protonado. Finalmente, la desprotonación forma el éster y regenera el catalizador ácido.

Figura 44. Mecanismo de la reacción de esterificación directa

La presencia de grupos voluminosos cercanos a los átomos que participan en la reacción, disminuye considerablemente la velocidad de la misma. Por ejemplo, los alcoholes terciarios reaccionan lentamente en las reacciones de esterificación, a tal punto que la reacción principal es la eliminación, en la que se genera un alqueno.

Derivados de ácidos

Como vimos en la sección precedente, los derivados de ácidos más relevantes son: haluros de acilo, ésteres de tiol, anhídridos, ésteres y amidas.

$$R-C(=O)-Y$$

En esta estructura general, Y puede ser: Halógeno (en un haluro de acilo); -SR (éster de tiol); OC(=O)-OR^1 (anhídrido); (-OR^1) (éster), y -NH_2, -NHR^1, -NR^1R^2 (amidas).

Reactividad relativa de los derivados de ácidos carboxílicos

Estos compuestos se caracterizan por presentar diferente reactividad frente a una reacción de sustitución en el carbono acílico. Los cloruros de acilo son los más reactivos, y las amidas las menos reactivas. El orden de reactividad encontrado experimentalmente es el siguiente:

$$R-C(=O)NH_2 < R-C(=O)OR^1 < (R-C(=O))_2O \sim R-C(=O)SR^1 < R-C(=O)X$$

orden de reactividad creciente

El conocimiento del orden de reactividad es de gran utilidad, ya que permite generalizar las reacciones de sustitución nucleofilica en estos compuestos. Es decir, que es posible formar compuestos de esta serie, por reacciones de sustitución a partir del compuesto más reactivo. Por ejemplo: a partir de un haluro de acilo es posible obtener todos los demás derivados: un *éster de tiol* por la reacción del haluro de acilo con un tiol; un *anhídrido* por la reacción con una sal de un ácido carboxílico; un *éster* a partir de un alcohol; y una *amida* a partir de amoníaco o de una amina primaria. La justificación de dicho orden de reactividad puede buscarse en algún libro de Química Orgánica general y

depende esencialmente de tres factores: *el grupo saliente* en la reacción de sustitución nucleofílica, los *efectos de resonancia* y los *efectos inductivos*.

Reacciones de sustitución nucleofílica en el carbono acílico

Hemos estudiado en el capítulo de compuestos carbonílicos, que la reacción característica de los aldehídos y las cetonas es la adición nucleofílica al doble enlace carbono-oxígeno. Sin embargo, las reacciones características de los derivados de ácidos carboxílicos son las *sustituciones nucleofílicas sobre carbonos acílicos* (del grupo acilo), también llamadas *reacciones de adición-eliminación*. Su mecanismo consiste en:

Etapa de adición　　Etapa de eliminación

Donde L es un átomo electronegativo o perteneciente a un grupo al que llamaremos *grupo saliente*; Nu-H es una molécula nucleofílica que, al contener al menos un hidrógeno, lo expulsará en la última etapa.
Como puede observarse en la figura anterior, la primera etapa del proceso es similar a la que tiene lugar sobre el grupo carbonilo de los aldehídos y cetonas, formándose un intermedio tetraédrico. En la segunda parte es en donde difieren ambos mecanismos. Para el caso de los derivados de ácidos, el intermedio tetraédrico elimina el grupo saliente al mismo tiempo que se regenera el enlace doble C=O y por tanto, se forma el producto final de sustitución. Los derivados de ácidos reaccionan en esta forma si en ellos existen buenos grupos salientes unidos al carbono del grupo carboxilo, por ejemplo, un cloruro de acilo reacciona expulsando un cloruro, que es una base muy débil. Un buen grupo saliente es, o bien una base débil, o un ion relativamente grande con su carga distribuida en la estructura.

Haluros de acilo

Los haluros o halogenuros de acilo son los derivados de ácidos carboxílicos más reactivos. Los más comunes y de mayor accesibilidad por su costo son los cloruros. Sus nombres se forman eliminando la terminación *oico* del ácido agregando la terminación *oílo* y colocando como prefijo las palabras "*haluro de*". Por ejemplo cloruro de propanoílo, bromuro de etanoílo e ioduro de butanoílo:

CH_3CH_2COCl — Cloruro de propanoílo

CH_3COBr — Bromuro de etanoílo

$CH_3CH_2CH_2COI$ — Ioduro de butanoílo

Como hemos visto, los halogenuros de acilo son muy reactivos y reaccionan con la mayoría de los nucleófilos:

$$RCOX + NuH \longrightarrow RCONu + XH$$

Se hidrolizan, produciendo el ácido carboxílico y el halogenuro de hidrógeno.

$$RCOX + H_2O \longrightarrow RCOOH + XH$$

Los halogenuros de acilo reaccionan con alcoholes para formar ésteres, y con amoníaco o aminas para formar amidas.

$$R\text{-}CO\text{-}X + R^1\text{-}OH \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}OR^1 + XH$$

un éster

$$R\text{-}CO\text{-}X + NH_3 \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}NH_2 + XH$$

una amida

La reacción con aminas primarias produce amidas N-sustituidas; y con aminas secundarias, amidas N,N-disustituidas.

Anhídridos de ácido (anhídridos)

Se formulan partiendo de dos moléculas de ácido carboxílico, que formalmente pierden una molécula de agua.
Son también derivados de ácidos carboxílicos. Se nombran eliminando la palabra *ácido* del nombre del ácido carboxílico y sustituyéndola por la palabra *anhídrido*. Por ejemplo:

$$H_3C\text{-}CO\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3$$

anhídrido etanoico (anhídrido acético)

Algunos nombres triviales son conservados por la IUPAC, como por ejemplo:

Anhídrido succínico

Anhídrido maleico

Anhídrido ftálico

Los anhídridos pueden prepararse en general por la reacción entre un cloruro de acilo y la sal de un ácido carboxílico (es una reacción de sustitución nucleofílica de acilo):

$$H_3C{-}C({=}O){-}Cl \; + \; H_3C{-}C({=}O){-}O^{-}\,{}^{+}K \longrightarrow H_3C{-}C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}CH_3 \; + \; H_2O$$

Los anhídridos, al igual que los haluros de acilo, reaccionan con agua, alcoholes o aminas para producir ácidos carboxílicos, alcoholes o amidas respectivamente.

$$R{-}C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}R \; + \; H_2O \longrightarrow 2\ \ RCOOH$$

$$R{-}C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}R \; + \; R^1OH \longrightarrow R{-}C({=}O){-}OR^1 \; + \; R{-}C({=}O){-}OH$$

$$R{-}C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}R \; + \; NH_3 \longrightarrow R{-}C({=}O){-}NH_2 \; + \; R{-}C({=}O){-}OH$$

Ésteres

Un éster se obtiene formalmente al reemplazar un grupo –OH de un ácido carboxílico, por un grupo –OR. *Los ésteres se nombran cambiando la terminación oico del nombre del ácido por oato, seguido de la palabra "de" y el nombre del radical R contenido en el grupo OR .* Veamos algunos ejemplos:

$H-C(=O)-O-CH_3$	$H_3C-C(=O)-O-CH_3$	$H_3C-C(=O)-O-CH_2CH_3$
Metanoato de metilo (Formiato de metilo)	Etanoato de metilo (Acetato de metilo)	Etanoato de etilo (Acetato de etilo)

Los ésteres son compuestos polares que no forman puentes de hidrógeno intermolecular. Como resultado de ello tienen puntos de ebullición inferiores a los ácidos carboxílicos y alcoholes de peso molecular comparable. Asimismo tienen solubilidad en agua mucho más baja que dichos compuestos. A diferencia de los ácidos de bajo peso molecular, tienen olores agradables, generalmente frutados.

Hidrólisis de los ésteres

La hidrólisis de un éster produce un ácido y un alcohol. Se requiere como catalizador, una pequeña cantidad de un ácido fuerte o bien una *enzima hidrolasa* (catalizador biológico). En ambos casos se llega a un equilibrio.

Si se observa el mecanismo de la esterificación de Fischer en forma inversa (partiendo del éster y finalizando en el ácido), corresponde al mecanismo de *hidrólisis* de un éster, catalizada por un ácido. Para hidrolizar un éster hay que emplear exceso de agua, es decir usar una disolución acuosa diluída de HCl o H_2SO_4.

Ni la reacción de esterificación, ni la de hidrólisis, son reacciones completas. Cuando llegan a su estado final (y ya no progresan), en la mezcla de reacción hay productos y también reactivos. En las esterificaciones se transforma alrededor del 70% de los reactivos, por eso son necesarias acciones para desplazar el equilibrio de la reacción.

Como vimos en las secciones de *haluros de acilo* y *anhídridos*, los ésteres también se pueden obtener mediante la reacción de ambos reactivos con alcoholes. Cuando se emplea un cloruro de acilo para la reacción de esterificación, se suele emplear una base, usualmente piridina, para neutralizar el HCl formado en el proceso.

Transesterificación

También pueden obtenerse ésteres mediante la reacción de transesterificación. En este procedimiento, el equilibrio de la reacción se puede desplazar hacia los productos, si se forma un alcohol de bajo punto de ebullición que se pueda separar de la mezcla de reacción (por ejemplo por destilación) mientras se lleva a cabo la reacción. El mecanismo de una transesterificación es similar a la esterificación catalizada por ácido. En ella un éster de alto punto de ebullición, por ejemplo un éster de metilo o etilo, reacciona con un alcohol de alto P. E. para dar un éster de mayor P. E. y un alcohol de bajo P. E. (por ejemplo el metanol) el cual puede destilarse.

$$R-C(=O)-OCH_3 + R^2\text{-}OH \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R-C(=O)-OR^2 + CH_3\text{-}OH$$

También puede realizarse la transesterificación partiendo de un éster de alto peso molecular y de un alcohol cuyas moléculas sean pequeñas, como el metanol; obteniéndose el éster metílico y el alcohol de alto peso molecular.
La transesterificación también puede ser catalizada por una base. Retomaremos esta reacción al estudiar al grupo de los lípidos.

Reacción de saponificación de ésteres

Como hemos visto, la reacción de esterificación directa (de Fischer) es reversible, y por consiguiente los ésteres pueden hidrolizarse a alcoholes y ácidos carboxílicos en condiciones ácidas. Sin embargo los ésteres también pueden reaccionar en presencia de una base. En este caso la reacción no es estrictamente una hidrólisis, se denomina *saponificación*. Esta reacción es irreversible (Figura 45), en ella el ion hidroxilo ataca al carbonilo del éster

formando un intermedio tetraédrico; y cuando se regenera el grupo carbonilo, se produce la eliminación del ión alcóxido formándose además un ácido carboxílico. Una neutralización entre ambas entidades da lugar a los productos, el carboxilato y el alcohol. Este último paso desplaza los dos equilibrios anteriores del proceso de saponificación hacia su terminación, haciendo que el proceso sea irreversible.

Figura 45. Mecanismo de la reacción de saponificación.

El término saponificación proviene del latín *saponis* que significa jabón. El jabón se fabrica por saponificación de las grasas, que son ésteres de la glicerina con ácidos carboxílicos de cadena larga (ácidos grasos). La saponificación no es una hidrólisis porque como hemos visto, en la reacción no interviene el agua.

Reacción con reactivos de Grignard

Los ésteres reaccionan con dos equivalentes de un reactivo de Grignard, produciendo alcoholes terciarios. La reacción ocurre mediante el ataque nucleofílico del reactivo de Grignard al grupo carbonílico del éster, formando

inicialmente una cetona, que reacciona con un segundo equivalente de reactivo de Grignard para formar el correspondiente alcohol.

$$R^1-C(=O)-O-R^2 + 2\ R-Mg^+Br^- \longrightarrow R^1-C(R)(R)-O^-Mg^{++}Br^- + R^2O^-\ Mg^{++}Br^-$$

$$R^1-C(R)(R)-O^-Mg^{++}Br^- \xrightarrow{H_3O^+} R^1-C(R)(R)-OH + HO^-\ Mg^{++}\ Br^-$$

Reducción de ésteres

Los ésteres se reducen a alcoholes empleando hidruro de aluminio y litio como agente reductor. El mecanismo de reacción es similar al estudiado en la reducción de aldehídos y cetonas. No suele aislarse el aldehído, ya que reacciona con mayor velocidad dando el alcohol.

$$R-C(=O)-OR^1 \xrightarrow[\text{Éter}]{LiAlH_4} R-C(=O)-H + R^1-O^-$$

adición-eliminación

$$R-C(=O)-H \xrightarrow[\text{Éter}]{LiAlH_4} RCH_2O^- \xrightarrow{H_2O} RCH_2OH$$

$$R^1-O^- \xrightarrow{H_2O} R^1-OH$$

Formación de lactonas

Los ácidos carboxílicos que tienen un grupo oxhidrilo en un carbono γ o δ experimentan espontáneamente una reacción de esterificación intramolecular llamada *lactonización*. Los compuestos que se obtienen se llaman *lactonas*. Son ésteres cíclicos. La lactonización ocurre siempre que sea posible, porque como es una reacción intramolecular, la probabilidad de que los grupos

hidroxilo y carboxilo se encuentren es máxima (los grupos “están todos ahí”) y no se depende de eventuales choques entre moléculas diferentes.

R—CH—CH_2CH_2C(=O)—OH ⇌ (lactona: anillo de cinco miembros con O y R)

La hidrólisis ácida o la saponificación de las lactonas conduce a los hidroxiácidos correspondientes.

Ésteres de tiol

Los ésteres de tiol son muy importantes en bioquímica; entre los más relevantes están las acil coenzimas-A. Si bien poseen una estructura compleja, la parte de mayor importancia en su estructura es la función éster de tiol.
La representación simplificada de la coenzima A y la acetilcoenzima A es la siguiente:

CoA-SH — coenzima A

CoA-S-C(=O)-CH_3 — acetilcoenzima A

La acetilcoenzima A actúa como un agente acilante en varias reacciones bioquímicas. Es una molécula clave en el metabolismo de todas las células. En la siguiente página vemos como ejemplo la reacción enzimática de *acilación de un fosfato*.

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una enzima llamada *fosfotransacetilasa*.

Ésteres de ácidos inorgánicos

Los alcoholes también pueden formar ésteres con ácidos inorgánicos como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido carbónico. Particularmente importantes son los fosfatos y algunos derivados de carbamatos.

Ésteres del ácido sulfúrico

hidrogenosulfato de alquilo

sulfato de dialquilo

Entre estos compuestos podemos mencionar el sulfato de metilo, usado como alquilante (metilante) de alcoholes, fenoles o aminas; y el dodecilsulfato de sodio (también llamado laurilsulfato de sodio, DSS), que se utiliza como detergente biodegradable. Este compuesto integra la formulación de la gran mayoría de champues para cabello y pastas dentífricas. El DSS es un detergente de bajo costo pero de riesgo porque dada su estructura, el C1 es fácilmente atacable por nucleófilos (por ejemplo grupos amino de una

biomolécula) y el grupo SO_4^{-2} es fácilmente expulsado en tal reacción, de tipo S_N2. Así, en realidad puede ocurrir una alquilación de la biomolécula. El cambio de estructura puede modificar en mayor o menor grado la bioactividad de la molécula agredida, y este cambio de bioactividad puede causar severos problemas, por ejemplo mutaciones, si el DSS se pone en contacto con una lesión y de acuerdo a la susceptibilidad del individuo.

Ésteres del ácido fosfórico

fosfato de alquilo   fosfato de dialquilo   fosfato de trialquilo

Como veremos en los capítulos de Lípidos y de Compuestos heterocíclicos, los ésteres del ácido fosfórico son de gran importancia en la constitución de las biomoléculas. Su hidrólisis es una reacción de importancia ambiental.

Los ésteres monoalquílicos y dialquílicos tienen OH remanentes, con una acidez comparable al H_3PO_4. En solución acuosa tienden a estar como aniones. Muchos triésteres fosfóricos son neurotóxicos y están relacionados con los insecticidas. Son compuestos totalmente hidrolizables en medio ácido, pero en solución alcalina los triésteres se hidrolizan sólo en una de las tres

funciones. El anión formado no continúa hidrolizándose debido a que la carga negativa repele a los hidroxilos, que ya no pueden volver a atacarlo.

Ésteres y amidas del ácido carbónico

De entre los varios tipos de derivados existentes del ácido carbónico, la urea y los carbamatos tienen particular interés.

La **urea** es un sólido cristalino e incoloro, de fórmula $O{=}C(NH_2)_2$. Es el principal producto final del metabolismo de las proteínas en los mamíferos. Un humano adulto elimina unos 40 g diariamente, principalmente en la orina. Debido a su polaridad, y a la formación de enlaces de hidrógeno, la urea es soluble en agua y en alcohol, y ligeramente soluble en éter etílico.

Reacciona como una amida. Como base es muy débil (pK_a = 0,18) aunque es levemente más básica que la acetamida (pK_a = –1,49). Se puede correlacionar esta propiedad con la estructura. Como vemos, ambos grupos NH_2 están conjugados con el carbonilo; por lo que constituye un caso de “conjugación cruzada”: la resonancia de cada amino refuerza la carga parcial negativa del oxígeno. Podríamos expresar esta resonancia según:

Cuando la urea reacciona con ácidos fuertes, se protona en el oxígeno.
La hidrólisis de la urea produce carbonato de amonio:

$$O{=}C(NH_2)_2 + 2\ H_2O \overset{H^+}{\rightleftharpoons} [\ HO\text{-}C({=}O)\text{-}OH\ ] + 2\ NH_3 \rightleftharpoons (NH_4)_2\ CO_3$$

La hidrólisis se cataliza mediante un ácido, o una base, y también por la enzima ureasa, elaborada por algunas bacterias, y presente también en el poroto de la soja. La hidrólisis de urea en el suelo libera amoníaco, reacción que es parte del ciclo del N.

Usos

Fertilizante: Un 90% de la urea producida se emplea como fertilizante por aplicación al suelo. También se utiliza la "*urea de bajo contenido de biuret*" (menor al 0.03%) como fertilizante de uso foliar. Se aplica, disuelta en agua, a las hojas de las plantas (frutales, cítricos).
El biuret es tóxico para las plantas. Su estructura es

$$H_2N\text{–}C({=}O)\text{–}NH\text{–}C({=}O)\text{–}NH_2$$

La urea presenta la ventaja de suministrar un alto contenido de N, esencial en el metabolismo de la planta ya que se desarrolla mayor cantidad de tallos y hojas, en los que se produce fotosíntesis.

En la industria química y de los plásticos: Se utiliza en la formulación de adhesivos, plásticos, resinas, tintas, productos farmacéuticos y acabados para textiles y papel.

En la producción de resinas: Una de las más importantes es la resina urea-formaldehido. Estas resinas tienen varias aplicaciones en la industria, como por ejemplo en la producción de madera aglomerada.

Carbamatos

Son derivados del ácido carbámico ($H_2N–COOH$), que puede considerarse la amida del ácido carbónico. El ácido carbámico es inestable, se descompone en CO_2 y NH_3. En general, estos compuestos tienen el carboxilo esterificado, y suelen tener el grupo amino sustituido. Los carbamatos también se llaman *uretanos*.

ácido carbámico (inestable)	carbamato de etilo	N-metilcarbamato de etilo
$[HO-C(=O)-NH_2]$	$C_2H_5-O-C(=O)-NH_2$	$C_2H_5-O-C(=O)-NH-CH_3$

Aplicaciones

Quizás el carbamato más importante es el que se forma en la captura del CO_2 durante la fotosíntesis, ya que con esta reacción se inician prácticamente todas las cadenas tróficas; siendo además importante para disminuir el calentamiento global.

Poliuretanos

Contienen gran cantidad de grupos carbamato como parte de su estructura. Estos polímeros presentan un amplio rango de propiedades y se encuentran disponibles comercialmente en forma de espumas (por ejemplo para aislantes térmicos de heladeras), elastómeros (moldeables como masillas) o sólidos.

Insecticidas de carbamato

Los insecticidas carbamato presentan un grupo funcional formado por un éster carbamato. Este grupo incluye por ejemplo los siguientes: carbaril, aldicarb,

carbofurano, fenobucarb y fenoxicarb entre otros. Estos insecticidas matan insectos causando la inactivación reversible de la *enzima acetilcolinesterasa*.

el insecticida Carbaril

Los insecticidas organofosforados (ésteres fosfóricos) también la inhiben, pero irreversiblemente, por lo cual causan un envenenamiento mucho más severo.

Acciones pesticida y contaminante

El motivo principal de la presencia de carbamatos en el ambiente, es su uso como insecticidas y herbicidas. Estos compuestos están incluidos entre los *pesticidas de segunda generación* dado que se trata de tóxicos que interfieren en procesos bioquímicos vitales. Como fue expresado, los carbamatos inhiben la enzima acetilcolinesterasa, que se encarga de posibilitar la transmisión de impulsos eléctricos por los nervios. La *acetilcolina* es un *neurotransmisor* ampliamente distribuido en el sistema nervioso de los insectos y también de otros animales y los humanos. Su estructura es

La enzima acetilcolinesterasa se encuentra en los animales, desde los insectos hasta los humanos. Es esencial para el funcionamiento neuronal, porque su función es producir la ruptura (por hidrólisis) de la función éster de la acetilcolina, dando acetato e ion colina –que luego se recombinan–. Cuando

ocurre la hidrólisis, se corta el impulso eléctrico que transmite el nervio, y resulta una secuencia de pulsos eléctricos que puede ser decodificada por el cerebro. Si la enzima se inhibe, se produce un impulso eléctrico continuo que genera, por ejemplo, una contracción muscular generalizada.

La mayoría de los carbamatos tienen una toxicidad baja porque su reacción con la acetilcolinesterasa es reversible, y además se degradan relativamente rápido. Las abejas son una excepción ya que son muy sensibles a la presencia de carbamatos. Su toxicidad es baja para mamíferos.

Dado que los carbamatos tienen baja presión de vapor, se encuentran principalmente adsorbidos en el suelo, o también disueltos en el agua. Pueden ser metabolizados por los microorganismos del suelo mediante hidrólisis u oxidación. La hidrólisis de los carbamatos produce la liberación del alcohol y la formación del ácido carbámico, que se descompone posteriormente en la amina y dióxido de carbono.

Amidas

Las amidas son derivados de ácido que contienen N además de C, H y O. Las amidas se clasifican en tres grupos: amidas no sustituidas, amidas N-sustituidas y amidas N,N-disustituídas.

Se las encuentra abundantemente en la naturaleza y las más importantes son las proteínas que veremos en un próximo capítulo.

Los nombres de las amidas que no contienen sustituyentes en el nitrógeno, se forman eliminando la terminación *oico* del nombre del ácido y agregando la terminación *amida*.

propanamida butanamida

Cuando hay sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno de las amidas (amidas N-sustituídas y N,N-disustituídas) se colocan los nombres de los radicales como prefijos en la denominación de los compuestos, agregando una N mayúscula como lugar de unión de los sustituyentes.

N-metiletanamida N-etil-N-metiletanamida

Propiedades físicas

La función amida se caracteriza por presentar una geometría molecular plana. Si bien representamos el enlace carbono-nitrógeno como simple, la estructura contribuyente con separación de cargas es tan importante que el enlace carbono-nitrógeno se comporta casi como doble. Las amidas son entonces compuestos muy polares, más aún que los ácidos carboxílicos, y esto puede ser justificado en base a la presencia de dicha estructura de resonancia que origina un momento dipolar elevado para estos compuestos.

Momento dipolar elevado

Las amidas no sustituidas y las N-monosustituídas se caracterizan además por formar enlaces de hidrógeno intermoleculares.

Sus puntos de ebullición son mucho más elevados que los encontrados en moléculas con pesos moleculares similares, asimismo la sustitución de grupos alquilo sobre el nitrógeno disminuye los puntos de ebullición ya que disminuye la posibilidad de formación de enlaces de hidrógeno.

Propiedades químicas

Las amidas son los derivados de ácidos carboxílicos menos reactivos, debido entre otras causas, a la muy baja electrofilicidad del carbono, y al carácter parcialmente doble del enlace carbono-nitrógeno. Veamos a continuación algunas reacciones características:

Reducción

Las amidas se pueden reducir con hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$) formando aminas:

$$R-C(=O)-NH_2 \xrightarrow{LiAlH_4} R-CH_2-NH_2$$

Formación de nitrilos

El pentóxido de fósforo (P_2O_5), enérgico deshidratante, elimina una molécula de agua de una amida, para generar un nitrilo:

$$R-C(=O)-NH_2 \xrightarrow{P_2O_5} R-C\equiv N$$

Hidrólisis

Las amidas se hidrolizan al ser calentadas con ácido o base en solución acuosa:

$$R-C(=O)-NH_2 + H_3O^+ \longrightarrow R-C(=O)-OH + NH_4^+$$

$$R-C(=O)-NH_2 + NaOH \longrightarrow R-C(=O)-O^- Na^+ + NH_3$$

La hidrólisis de amidas por ambos procedimientos es más lenta que la hidrólisis correspondiente a los ésteres, por lo que requiere de condiciones de reacción más drásticas. A continuación se representan ambos mecanismos:

Mecanismo de la hidrólisis de una amida en medio ácido.

Mecanismo de la "hidrólisis" de una amida en medio básico.

CAPÍTULO 15

LÍPIDOS

Entre las moléculas de interés biológico, el grupo de los lípidos es bastante heterogéneo desde el punto de vista de la estructura molecular. Los lípidos se definen más en función de sus propiedades que por la presencia de funciones químicas. Básicamente la característica común a todos los lípidos es su alta solubilidad en solventes orgánicos poco polares y su escasa o nula solubilidad en agua.

Ácidos grasos

En general, los lípidos naturales que contienen funciones hidrolizables, experimentan la hidrólisis formándose entre otros productos, ácidos carboxílicos de cadena larga que se denominan *ácidos grasos.*

Se trata de biomoléculas de naturaleza lipídica, ácidos monocarboxílicos con cadenas lineales de más de 10 átomos de carbono. Pueden ser insaturados o no y, en general, tienen un número par de átomos de carbono. Una excepción a la descripción dada de los ácidos grasos, la constituye el ácido butírico (ácido butanoico) que se encuentra (combinado) en la manteca y presenta propiedades similares a las de los ácidos grasos de mayor longitud de cadena.

Los ácidos grasos forman parte de las moléculas de los *aceites* y *grasas vegetales y animales*, de los *glucolípidos*, y de los *fosfolípidos* que componen la bicapa lipídica de las membranas celulares.

Los ácidos grasos poseen una estructura en la que suele diferenciarse una parte polar (el grupo carboxilo), mientras que el resto de la molécula (la cadena hidrocarbonada) constituye una porción no polar. A causa de su polaridad, el extremo carboxílico posee afinidad hacia el carboxilo de otra molécula de ácido

graso, mientras que la cadena carbonada no es polar y repele al agua (es hidrofóbica).

Nomenclatura y representación

Realizamos la presentación de los principales ácidos grasos en la Tabla 14, con su nombre y formulación, e incluyendo una representación abreviada de su estructura; en ésta se utilizan dos números (por ejemplo 18:0), de los cuales el primero indica el número de átomos de carbono de la cadena del ácido y el segundo señala la cantidad de instauraciones. Si las hay, a continuación se incluye la letra griega delta mayúscula (Δ), señalando con superíndices las posiciones de los enlaces dobles. Este sistema además explicita la configuración de dichos enlaces, cuando son *trans*. Por ejemplo, el ácido oleico (ácido *cis*-9-octadecenoico) se representa como $18{:}1\ \Delta^{9}$ (Tabla 10b); y el ácido elaídico (que es el isómero geométrico del ácido oleico), como $18{:}1\Delta^{9t}$.

Nº de C	Nombre del ácido	Formulación	Representación abreviada
12	Ácido láurico	$HOOC\text{-}(CH_2)_{10}\text{-}CH_3$	12:0
14	Ácido mirístico	$HOOC\text{-}(CH_2)_{12}\text{-}CH_3$	14:0
16	Ácido palmítico	$HOOC\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}CH_3$	16:0
18	Ácido esteárico	$HOOC\text{-}(CH_2)_{16}\text{-}H_3$	18:0
20	Ácido araquídico (ácido eicosanoico)	$HOOC\text{-}(CH_2)_{18}\text{-}CH_3$	20:0

Tabla 14 (a). Principales ácidos grasos saturados

Para la denominación de los átomos de carbono de las moléculas de ácidos grasos se utilizan dos sistemas:

1) Según las reglas de nomenclatura de la IUPAC, que asignan el número 1 al átomo de carbono de la función carboxilo.

2) Asignando letras griegas, comenzando por el átomo de carbono α (C2 según IUPAC); y a los siguientes, en orden alfabético: β, γ, δ, etc. Al último carbono de la cadena se asigna la ω (omega, última del alfabeto griego).

Nº de C	Nombre del ácido	Formulación	Representación abreviada
16	Ácido palmitoleico	HOOC-$(CH_2)_7$-**C**H=CH-$(CH_2)_5$-CH_3 (*cis*)	16:1 Δ^{9}
18	Ácido oleico	HOOC-$(CH_2)_7$-**C**H=CH-$(CH_2)_7$-CH_3 (*cis*)	18:1 Δ^{9}
18	Ácido linoleico	HOOC-$(CH_2)_7$-**C**H=CH-CH_2-**C**H=CH-$(CH_2)_4$-CH_3 (*cis, cis*)	18:2 $\Delta^{9,12}$
18	Ácido linolénico	HOOC-$(CH_2)_7$-**C**H=CH-CH_2-**C**H=CH-CH_2-**C**H=CH-CH_2-CH_3 (*cis, cis, cis*)	18:3 $\Delta^{9,12,15}$
20	Ácido araquidónico	HOOC-$(CH_2)_3$-**C**H=CH-CH_2-**C**H=CH-CH_2-**C**H=CH-CH_2 -**C**H=CH-$(CH_2)_4$-CH_3 (*cis, cis, cis, cis*)	20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$

Tabla 14 (b). Principales ácidos grasos insaturados

Según un sistema antiguo, relacionado al de asignación de letras griegas, se hace a veces referencia a los ácidos grasos “omega-3” u “omega-6” (ω-3 u ω-6). Se está expresando que la última insaturación se encuentra a 3 (o 6) carbonos del último carbono de la cadena (CH_3). Así el ácido linolénico (18:3 $\Delta^{9,12,15}$) es uno de los ácidos grasos de la serie ω-3, y el ácido linoleico (18:2 $\Delta^{9,12}$) pertenece a la serie ω-6.

Clasificación

Todos estos ácidos grasos son de gran importancia metabólica, y constituyen una importante porción de la estructura en la gran mayoría de los lípidos hidrolizables de origen tanto vegetal como animal. Se los suele clasificar siguiendo diferentes criterios:

Criterio químico

Considerando su nivel de saturación, se definen dos importantes grupos:

1) Los *ácidos grasos saturados*, presentados en la Tabla 14 (a), como el *ácido mirístico*, que está presente (combinado) en el fruto de la nuez moscada (*Myristica fragans*) y en el aceite de palma; el *ácido palmítico*, presente en casi todas las grasas, es uno de los principales del aceite de palma; y el *ácido esteárico*, que es el mayoritario en el sebo vacuno.

2) Los *ácidos grasos insaturados*, cuyos ejemplos sencillos más importantes fueron presentados en la Tabla 14 (b).

Criterio biológico:

De acuerdo a este criterio, los compuestos se consideran como nutrientes necesarios para un organismo vivo. Si el organismo en cuestión no tiene la capacidad de biosintetizarlos, los debe procurar en su alimentación. En este caso se los clasifica como "*esenciales*". En caso contrario son "*no esenciales*".

Nuestro organismo necesita algunos ácidos insaturados esenciales, como el ácido linoleico 18:2 $\Delta^{9,12}$ (presente en el aceite de oliva, de maíz, de girasol, el pan integral y las legumbres), o también el ácido linolénico 18:3 $\Delta^{9,12,15}$ (presente en las semillas de chía o el pescado). También nos son esenciales el ácido docosahexaenoico 22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ (un ω-3), el ácido eicosapentaenoico (20:5 $\Delta^{5,8,11,14,17}$) (un ω-3), y el ácido araquidónico 20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$ (un ω-6). Estos dos últimos son necesarios para la síntesis de los eicosanoides (un grupo de lípidos no hidrolizables de 20 átomos de carbono, que participan en la regulación de las funciones cerebrales). En general nuestro organismo no puede biosintetizar ácidos grasos ω-3 ni ω-6.

Clasificación de los lípidos

Aun siendo muy poco solubles en agua, algunos lípidos son capaces de reaccionar con ésta, experimentando una hidrólisis. Por esto, la posibilidad de hidrolizarse es la principal propiedad que se aplica para su clasificación. Los

lípidos se subdividen en dos grupos: los *lípidos hidrolizables* y los *lípidos no hidrolizables.*

Como es de suponer, los lípidos hidrolizables deben poseer alguna función química hidrolizable; de entre éstas, encontramos en este grupo: *ésteres*, *amidas* y *acetales*.

Lípidos hidrolizables

Comprenden los *lípidos simples* (ésteres, compuestos por C, H y O), y los *lípidos compuestos* (ésteres, amidas o acetales que además contienen N y P).

Entre los ***lípidos simples*** encontramos los que son *ésteres entre ácidos grasos* (en ocasiones, de cadenas aun más largas que las de ácidos grasos comunes) y *diferentes tipos de alcoholes*:

- Con alcoholes alifáticos superiores (ésteres que constituyen las *ceras*).
- Con *glicerol* (1,2,3-propanotriol, o *glicerina*) (ésteres que forman parte de las *grasas y aceites* vegetales y animales).

La hidrólisis de los lípidos simples produce sólo ácidos grasos y alcoholes.

Ceras

Los productos resultantes de la esterificación entre alcoholes alifáticos de cadena larga (también llamados superiores), y ácidos carboxílicos de cadena larga, se presentan en la naturaleza como mezclas de ésteres similares. Éstos forman recubrimientos en las hojas y los frutos de vegetales superiores, evitando la deshidratación y protegiéndolos del agua. También forman recubrimientos a prueba de agua en pieles, plumas y exoesqueleto de animales. Las mezclas de estos compuestos se conocen como ***ceras***. Éstas resultan mezclas un poco más complejas en las cuales esos ésteres de ácidos grasos con monoalcoholes alifáticos superiores son mayoritarios, junto a

cantidades variables de ω-hidroxiácidos y pequeñas cantidades de alcoholes grasos, ácidos grasos y α,ω-dioles.

Como característica general puede decirse que las ceras son sólidas a 37ºC y funden a temperaturas menores que 100ºC.

Entre los distintos tipos de ceras, encontramos las de origen vegetal y las de origen animal. Un ejemplo de cera de origen vegetal es la *cera de Carnauba*, que se obtiene a partir de la “carnaubéira”, una palma nativa del noreste de Brasil. Es una mezcla de:

- Ésteres, principalmente de ácidos grasos normales de $\mathbf{C_{24}}$ y $\mathbf{C_{28}}$, con alcoholes primarios lineales de $\mathbf{C_{32}}$ y $\mathbf{C_{34}}$,
- Considerable cantidad de ω-hidroxiácidos $HOCH_2$-$(CH_2)_m$-COOH, donde **m** está entre 16 y 28,
- Pequeñas cantidades de α,ω-dioles $HOCH_2$-$(CH_2)_n$-CH_2OH, donde **n** está entre 22 y 28, y sus monoésteres.

Funde entre 80 y 87ºC; debido a esta elevada temperatura de fusión (nótese que no se trata de un Punto de Fusión, porque la cera es una compleja mezcla, entonces funde en un rango de temperatura) y a su dureza e impermeabilidad, la cera carnauba es valiosa en la formulación de recubrimientos protectores para pisos y automóviles.

Además existen varias ceras de origen animal, que son o han sido importantes comercialmente. Como ejemplos:

- La *cera espermaceti* (también llamada “blanco de ballena”), principalmente palmitato de cetilo, CH_3-$(CH_2)_{14}$-CO-O-$C_{16}H_{33}$, funde entre 42 y 47ºC.
- La *cera de abejas*, con que las abejas construyen las celdas del panal. Está compuesta por aproximadamente un 85-90% de monoésteres entre ácidos de C_{26} y C_{28}, y alcoholes de C_{30} y C_{32}. Una cuarta parte de los ácidos totales son hidroxiácidos. Además contiene 10 a 15% de hidrocarburos, principalmente $C_{31}H_{64}$. Funde entre 60 y 82ºC. En la página siguiente se representa la estructura de uno de los principales ésteres que componen la cera de abejas.

Representaciones de la estructura del cerotato de miricilo, uno de los principales componentes de la cera de abejas.

Grasas y aceites vegetales y animales

Si bien no todos los aceites y grasas vegetales o animales son aptos para el consumo humano, aquellos que sí lo son, constituyen uno de los grupos de compuestos muy importantes en la dieta de los seres heterótrofos, incluidos nosotros, humanos. Estos compuestos "aptos", son conocidos como "lípidos" o "grasas", cuya combustión en el organismo aporta 9 Kcal/g. La mayor parte de su contenido energético se halla en las cadenas de los ácidos grasos que las constituyen.

Glicéridos o acilgliceroles (ésteres de glicerol)

El *glicerol* es un triol y como tal puede resultar esterificado en uno o más de sus tres grupos hidroxilo. Los átomos de carbono de la molécula de la glicerina se designan con letras griegas, de la siguiente manera:

$$\begin{array}{ll} \alpha & H_2C-OH \\ & \quad | \\ \beta & \;HC-OH \\ & \quad | \\ \alpha' & H_2C-OH \end{array}$$

Glicerina

Los productos resultantes de la esterificación del glicerol por parte de una o más moléculas de ácidos grasos reciben el nombre general de *glicéridos*, y constituyen el grupo de lípidos más destacado y estudiado.

Según estén esterificados uno, dos o los tres grupos hidroxilo del glicerol, se los clasifica en *monoglicéridos*, *diglicéridos* o *triglicéridos*, respectivamente (o bien: *monoacilgliceroles*, *diacilgliceroles* y *triacilgliceroles*, que son nombres más modernos). En los monoglicéridos y diglicéridos, la esterificación puede dar lugar a diferentes isómeros, según se esterifique uno u otro hidroxilo. De esta forma resultan los siguientes tipos de glicéridos (R, R', R" simbolizan cadenas de ácidos grasos):

α-monoglicérido

β-monoglicérido

α,β-diglicérido

α,α'-diglicérido

triglicérido

Los triglicéridos son *simples* cuando los tres restos de ácidos grasos son iguales; o *mixtos*, cuando al menos uno de los restos de ácido es diferente.

Grasas y aceites

Las grasas y los aceites están mayoritariamente formados por *mezclas de triglicéridos*. Si bien la diferencia entre las grasas y los aceites es su estado de agregación *a 20ºC* (a esta temperatura las grasas son sólidas y los aceites, líquidos), desde el punto de vista estructural la diferencia en sus temperaturas de fusión está relacionada con la presencia de mayor o menor cantidad de enlaces dobles, en las cadenas de los ácidos grasos de los triglicéridos que constituyen tanto los aceites como las grasas. Veamos un par de ejemplos que, si bien en este caso son triglicéridos puros, dará una idea acerca de la relación entre la estructura y el punto de fusión (en este caso hablamos de *punto de fusión* porque son compuestos puros):

Triestearato de glicerilo, "estearina", P.F. 71ºC

Trioleato de glicerilo, "oleína", P.F. 9ºC

Los aceites están constituidos principalmente por mezclas de triglicéridos mixtos, en los que *predominan* los restos de ácidos grasos insaturados; ésto conduce a que posean rangos de fusión más bajos y por ende a ser líquidos a la temperatura de referencia (20ºC). Las grasas están constituidas, también principalmente, por mezclas de triglicéridos mixtos, en los cuales *predominan* los restos de ácidos grasos de cadenas saturadas, lo cual conduce a que sean sólidas a 20ºC. Los triglicéridos presentes en las grasas contienen algunos restos de ácidos grasos insaturados, principalmente en el C central del glicerol (el C β).

Además, las grasas y los aceites naturales contienen pequeñas cantidades de ácidos grasos libres y una fracción, generalmente pequeña, llamada ***insaponificable***, constituida por hidrocarburos, alcoholes grasos, esteroles, etc.

Muchos animales carnívoros han desarrollado evolutivamente un mecanismo mediante el cual la ingesta de grasas produce en el organismo la liberación de una sustancia que induce a ingerir mayor cantidad de lípidos, y generando una sensación placentera al comer alimentos ricos en grasas. Se cree que dicho mecanismo se desarrolló debido a la dificultad de los mamíferos carnívoros para hallar fuentes abundantes de grasas; se favorecería el consumo de una mayor cantidad, con fines de reserva. En el estilo de vida urbano actual, desafortunadamente dicho mecanismo biológico perjudica la salud, pues tanto la cultura como el estilo de vida hacen muy sencillo el acceso a alimentos ricos en grasas, hecho que, sumado al sedentarismo, conduce con frecuencia a la obesidad y a problemas circulatorios, con importante riesgo cardíaco.

Entre los ***lípidos compuestos*** encontramos los que son *ésteres (o amidas) entre ácidos grasos* y los siguientes compuestos:

- *Glicerina, ácido fosfórico* y *aminoalcoholes* (ésteres que constituyen los *fosfolípidos*).
- E*sfingosina* (2-amino-4-octadecen-1,3-diol) (amidas como las *ceramidas*).
- E*sfingosina*, *ácido fosfórico* y *aminoalcoholes* (ésteres fosfóricos como las *esfingomielinas*).

- E*sfingosina* y un *hidrato de carbono* (glicolípidos como los *cerebrósidos*).

La hidrólisis de los lípidos compuestos produce otras sustancias, además de ácidos grasos y alcoholes.

Fosfolípidos

Como se mencionó en el Capítulo 14, los alcoholes también pueden formar ésteres con ciertos oxácidos inorgánicos como el ácido ortofosfórico. De hecho el producto de la esterificación de uno de los grupos hidroxilo del glicerol con dicho ácido es el *fosfato de glicerilo* (*ácido glicerofosfórico*). A su vez, el fosfato de glicerilo puede esterificarse con dos moléculas de ácidos grasos, dando lugar a un compuesto que recibe el nombre genérico de *ácido fosfatídico*, base para la estructura de los *fosfolípidos* o *fosfoglicéridos*.

Formación de un ácido fosfatídico

Tanto el ácido glicerofosfórico como los fosfatídicos, en un medio celular se encuentran como aniones.

Los *fosfolípidos* o fosfoglicéridos se forman cuando el resto de ácido fosfórico del ácido fosfatídico, se esterifica con un aminoalcohol. Según sea la estructura del aminoalcohol que se une, se originan las distintas familias de fosfolípidos. Entre estos aminoalcoholes, los más relevantes son la *etanolamina*, el catión *colina* y la *L-serina* (un aminoácido hidroxilado):

etanolamina   colina   serina

De esa manera se forman las fosfatidiletanolaminas (o *cefalinas*) a partir de la esterificación del ácido fosfatídico y la etanolamina; las *fosfatidilserinas* (cuando el alcohol que se esterifica es la L-serina) y las fosfatidilcolinas (o *lecitinas*) en las que el alcohol esterificado es el ion colina.

Estructura de una cefalina

Estructura de una lecitina

Estos compuestos tienen en su estructura una porción polar fuertemente hidrófíla y otra hidrocarbonada no polar, lipófila (afín por grasas). Debido a ser al mismo tiempo hidrofílicos y lipofílicos, estos compuestos se denominan *anfipáticos* (afines por ambos medios, acuosos y grasos) y por ello poseen la capacidad de formar bicapas lipídicas, que forman parte de las membranas biológicas. En dichas membranas, los lípidos más abundantes son los fosfoglicéridos.

Derivados de la esfingosina

El *cis*-2-amino-4-octadecen-1,3-diol, usualmente llamado *esfingosina*, posee el potencial para esterificarse en uno de sus dos grupos hidroxilo. Es capaz de reaccionar con una molécula de ácido graso en el grupo amino, para dar lugar en este caso a la formación de una amida (el producto es una *ceramida*):

Esfingosina

Ceramida

Al igual que en el caso de los glicéridos, uno de los grupos hidroxilos de una ceramida puede resultar esterificado con ácido ortofosfórico, dando lugar a una serie de compuestos entre los cuales pueden mencionarse las *esfingomielinas.* En ellas, el grupo fosfato además de encontrarse esterificando el C1 de la ceramida, también esterifica un ion colina. Alternativamente, el mismo grupo hidroxilo de la ceramida puede también formar un acetal con algún hidrato de carbono, dando lugar de esta forma a un tipo de compuestos denominados *cerebrósidos.*

Esfingomielina

Cerebrósido

Desde el punto de vista biológico, las esfingomielinas y los cerebrósidos son abundantes en las membranas plasmáticas vegetales y animales; en éstos, son los componentes principales de las vainas de mielina que rodean algunos axones de células nerviosas.

Propiedades químicas de los lípidos hidrolizables

Las propiedades químicas que caracterizan a los diferentes lípidos están relacionadas con las funciones químicas que poseen dichos compuestos, pues son éstas las que definen la forma en que reaccionarán los diferentes lípidos.

Los *triglicéridos* que componen los aceites y las grasas, presentan como regiones reactivas de sus moléculas, las funciones éster y los enlaces dobles de los ácidos grasos insaturados. Así, las principales reacciones que experimentan son las de los ésteres y de los alquenos.

Adición a los enlaces dobles

En ciertas condiciones, los ésteres de ácidos grasos pueden reaccionar debido a la presencia de insaturaciones en sus cadenas. Así, pueden experimentar reacciones de adición en sus enlaces dobles. De estas reacciones (características de alquenos) las más comunes son la halogenación y la hidrogenación.

La reacción de *adición de halógenos* resulta muy útil para estimar la cantidad de insaturaciones presentes en una grasa o aceite, pues cuanto mayor sea la cantidad de enlaces dobles, mayor será la cantidad de halógeno que se adicionará a los mismos.

Índice de iodo

Para expresar la cantidad de enlaces dobles presentes en una grasa o un aceite, se utiliza el ***índice de Iodo*** (o número de iodo), que es la *cantidad de iodo, expresada en gramos, que reacciona con 100 gramos de grasa o aceite*. Si bien la definición se refiere a la cantidad de iodo, se trata de una formalidad a la hora de realizar los cálculos, ya que los reactivos utilizados para realizar el ensayo son el monocloruro de iodo (cloroiodo, ICl) o el monobromuro de iodo (bromoiodo, IBr).
Los valores siguientes de índice de iodo, son valores promedio. Los típicos para grasas, en general son menores que 70; por ejemplo, la grasa de vaca presenta un valor de 40, y la manteca, en promedio 35. Los aceites tienen

valores mayores, entre 80 y 205, correspondiendo los menores a aceites relativamente poco insaturados (llamados *no secantes*) como el de oliva (84) y el de maní (90). Entre los de índice de iodo intermedio (*aceites semisecantes*) están el de maíz (122), de girasol (128) y soja (130). Los aceites *secantes* (de mayor índice) son, el de cáñamo (158), el de linaza (170-205; en este caso se da el rango de los valores observables, que dependen de las condiciones culturales, fundamentalmente de la temperatura ambiente), y el de tung 170. Los de índice más bajo (menos insaturados) no tienen tanta tendencia a oxidarse como los más insaturados, por lo que son aptos para la alimentación; el de maíz y el de girasol, a diferencia del de soja, tienen menor tendencia a oxidarse debido a que contienen un antioxidante natural, el *α-tocoferol*, y son relativamente estables al calentamiento y a la oxidación. Los de mayores valores, se oxidan muy fácilmente por lo que se utilizan para formular barnices finos, debido a que al oxidarse completamente se endurecen. Los de índice de iodo intermedio, no son útiles para ninguno de ambos propósitos, entonces se someten a la reducción parcial de sus insaturaciones, mediante la reacción siguiente.

La *hidrogenación catalítica* es otro tipo de adición clásica a los dobles enlaces (aconsejamos repasarla en el Capítulo 7). Si se hidrogenan todos los dobles enlaces de una muestra de aceite, el resultado es una cadena carbonada enteramente saturada, lo que produce un sólido duro y quebradizo; mientras que si la hidrogenación no es total, se genera un producto similar a una grasa (un “aceite vegetal hidrogenado” o margarina).

Durante la reacción de hidrogenación, se forma un intermedio denominado “intermedio de cuatro centros” (Figura 46) en el cual el enlace doble original se ha debilitado, y comienzan a formarse los nuevos enlaces C–H.
En este punto, es posible el giro de un C respecto del otro, y en consecuencia la formación del isómero *trans* del enlace que está reaccionando (coloreado en rojo en el esquema). Si en ese momento la reacción retrocede (recordemos

Figura 46. Mecanismos de la hidrogenación catalítica y la isomerización de enlaces dobles.

que se trata de equilibrios), el enlace doble originalmente *cis*, queda en configuración *trans*. Las margarinas contienen pequeña cantidad de dobles enlaces *trans* ("grasas trans"), las cuales no son metabolizables por el organismo, depositándose en el interior de las arterias o generando depósitos adiposos. El calentamiento de los aceites en las frituras, también genera grasas trans.

Hidrólisis

Esta reacción, que caracteriza a los lípidos hidrolizables, es la misma que se estudió en el capítulo correspondiente a los *Ácidos carboxílicos y sus derivados*, para el caso de los ésteres. Como ya se vio, la hidrólisis de un éster es la reacción inversa a la esterificación. La naturaleza de los productos de hidrólisis de cualquier éster, depende de la acidez o alcalinidad del medio. Así por ejemplo, la hidrólisis ácida de un éster perteneciente a una *cera*, producirá el ácido graso y el alcohol alquílico superior. Asimismo, la de un *glicérido* dará lugar a la generación de glicerol y ácidos grasos; en ambos casos mediante reacciones que no se completan, porque se llega a un equilibrio.

La hidrólisis de las grasas, o de los aceites, puede también llevarse a cabo mediante catalizadores biológicos conocidos como *enzimas.* Éstas son altamente específicas como catalizadores; y permiten realizar las reacciones a la temperatura ambiente (en las plantas) o a la corporal (en los animales). Las hidrólisis enzimáticas de grasas o aceites, también forman glicerina y ácidos grasos como productos.

Hidrólisis ácida de un triglicérido

Rancidez hidrolítica

En ocasiones las hidrólisis enzimáticas son reacciones no deseadas: por ejemplo en la manteca (una emulsión de agua en grasa de leche), si la pasteurización ha sido defectuosa, sobreviven microorganismos que contienen enzimas *acilasas,* las cuales hidrolizan funciones éster de las grasas liberando ácidos grasos, entre ellos el butírico; cuyo sabor desagradable es comunicado a la manteca (se torna rancia).

Índice de acidez

Como fue mencionado, las grasas y aceites pueden tener cierta cantidad de ácidos grasos libres, por lo que poseen una acidez que puede detectarse y cuantificarse mediante un ensayo de neutralización con una base (NaOH, o KOH) en presencia de un indicador de pH (por ejemplo fenolftaleína).

La concentración de ácidos grasos libres puede expresarse mediante el ***índice de acidez***, que se define como *la cantidad de miligramos de KOH necesaria para **neutralizar** los ácidos libres presentes en 1 g de grasa o aceite.*

Como puede verse en el esquema de la página anterior, la hidrólisis de un mol de triglicérido da como productos un mol de glicerol y tres moles de ácidos grasos, debido a que se hidrolizan los tres ésteres alquílicos. También los *fosfolípidos* hidrolizan completamente los ésteres fosfóricos que poseen en su estructura:

Sin embargo, la hidrólisis alcalina de los fosfolípidos (y de otros fosfatos de dialquilo y de trialquilo) ocurre solamente *en una* de las funciones, permaneciendo las otras inalteradas.

Saponificación

A diferencia de la hidrólisis ácida, la (mal llamada) “hidrólisis en medio alcalino”, en vez de producir moléculas de ácidos grasos libres, genera las *sales* de los

Saponificación de un triglicérido.

ácidos grasos, compuestos que usualmente son conocidos como *jabones*. En virtud del término latino *sapos* para el jabón, la reacción se llama *saponificación* (no es una hidrólisis porque el agua no es un reactivo).

Índice de saponificación

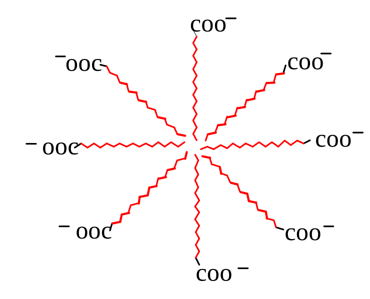
Para el caso de las mezclas de triglicéridos, la reacción de saponificación fundamenta un ensayo útil para el conocimiento del tamaño promedio (o longitud) de la cadena de los ácidos grasos que componen el aceite o la grasa. Así, se define como ***índice de saponificación*** a la *cantidad de miligramos de hidróxido de potasio necesarios para* ***saponificar completamente*** *un gramo de grasa o aceite*. El valor de dicho número varía según la longitud de cadena de los ácidos grasos, por lo que por ejemplo, a menor peso molecular (ácidos grasos de cadena más corta), mayor será la cantidad de milimoles de triglicéridos presentes en la muestra de 1 g de lípido, y mayor será la cantidad requerida de hidróxido de potasio.

Jabones

Con este nombre se conocen las sales de los ácidos grasos. Sus propiedades varían con el metal que forma parte de la sal, así las sales sódicas o potásicas, son "solubles" en agua, formando sistemas coloidales; las sales de Ca, Mg, Al, etc., son insolubles en agua, de allí la dificultad para lavar con jabón cuando las aguas son duras o semiduras (tienen concentraciones relativamente elevadas de sales de Ca^{++} y/o Mg^{++}). Las sales de amonio son muy solubles en agua, por lo cual se usan para producir jabones líquidos.

Los jabones, cuando se dispersan en agua, forman *micelas*, debido a su naturaleza anfipática. En estas micelas, los aniones del jabón exponen al medio acuoso los grupos carboxilato, polares y en consecuencia hidrófilos.

Durante el lavado, los aniones penetran las gotas grasas de la suciedad con sus cadenas hidrocarbonadas no polares (lipófilas), rodeando la suciedad con cargas negativas, que al repelerse fragmentan la grasa a eliminar, formando una emulsión estable.



Esquema de una micela de jabón

Detergentes sintéticos

Hacia mediados del siglo XX se conocieron los primeros detergentes sintéticos, que presentaban la ventaja respecto a los jabones, de no formar sales cálcicas o magnésicas insolubles y en consecuencia, permitir el lavado en aguas duras. Estos detergentes no eran biodegradables y además contenían fosfatos alcalinos, por lo cual ocasionaron grave perjuicio al medio ambiente, tanto por la formación de espumas en los cursos de agua, como por la *eutroficación* de los mismos debido al contenido de fosfatos.

Posteriormente se diseñaron y obtuvieron detergentes biodegradables. Los detergentes son también iones, o moléculas, anfipáticas. Los detergentes pueden ser clasificados, de acuerdo a sus estructuras, en *aniónicos*, *catiónicos* (en ambos casos se trata de sales) y *neutros*. Ejemplos de detergentes aniónicos son el *laurilsulfato de sodio* y el *dodecilbencenosulfonato de sodio*.

Laurilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio)

Dodecilbencenosulfonato de sodio

Un detergente catiónico es una sal de amonio cuaternario. Uno de sus grupos hidrocarbonados tiene una larga cadena y en consecuencia lo vuelve anfipático. Los detergentes catiónicos son bactericidas; un ejemplo es el cloruro de cetil trimetil amonio (cetilo = hexadecilo), usado en terapia veterinaria. Entre los detergentes neutros modernos, están los polietoxilados, éstos presentan por un lado una cadena no polar lipófila, y por el otro una sucesión de varias unidades $–CH_2–CH_2–O–$, donde la presencia de los átomos de O confiere hidrofilicidad a esa parte de la molécula.

Nonoxynol-9

Estos detergentes son intensamente activos, y su cadena oxigenada se biodegrada rápidamente en los líquidos cloacales (vida media: unos dos días); sin embargo el fenol resultante (4-octilfenol), tiene fuerte actividad piscicida, y su vida media es de 28 días, por lo cual llega a los cursos de agua en gran medida inalterado.

Transesterificación

El intercambio de grupos alquilo entre un éster y un alcohol es una reacción conocida como transesterificación, y transcurre con un mecanismo similar al de una hidrólisis (Capítulo 14). Para el caso de los glicéridos, dicha reacción

puede realizarse de igual forma, aunque en este caso el alcohol que se genera como producto es siempre el mismo: glicerol.

Una de las aplicaciones tecnológicas más comunes de esta reacción es la preparación de un biocombustible a partir de un aceite vegetal y un alcohol como el metanol. El producto de la reacción, además del glicerol, es una mezcla de los ésteres metílicos de los ácidos grasos que formaban los glicéridos, inicialmente presentes en el aceite; dicha mezcla es conocida como "biodiesel".

Oxidación

La oxidación de los enlaces dobles presentes en los triglicéridos es una reacción homolítica producida por el oxígeno atmosférico, cuya molécula tiene algún carácter de dirradical, explicando su reactividad:

$$O{=}O \longleftrightarrow \cdot O{-}O \cdot$$

En la reacción se producen fragmentos, algunos de los cuales son aldehídos de cadenas medianas (7 – 9 átomos de C). Tanto los aldehídos como los correspondientes ácidos, tienen sabores y olores desagradables, que son conferidos a la grasa o aceite que se oxida. Se dice que el producto se *enrancia*. Se trata en este caso de *rancidez oxidativa.* Podemos racionalizar la reacción de la siguiente manera:

$$R^1HC{=}CHR^2 + \cdot O{-}O\cdot \rightleftharpoons \text{(dioxetano)} \rightleftharpoons R^1HC{=}O + R^2HC{=}O$$

La oxidación puede también ocurrir por el ataque de un radical HO· a un átomo de H de una molécula de lípido. En tal caso, los átomos de H más reactivos son los de los grupos CH_2 ubicados entre los enlaces dobles, en ácidos grasos tales como el linoleico o el linolénico; debido a que el radical que se forma está estabilizado por la deslocalización del electrón impar.

En general, los radicales que se forman intervienen luego en reacciones de ataque a otras cadenas insaturadas, generalmente de otros triglicéridos, produciendo una unión de cadenas, y formando moléculas más grandes. Los aceites que experimentan estas reacciones, se vuelven marcadamente más viscosos.

Lipidos no hidrolizables

Además de los diferentes grupos de lípidos mencionados, existe otra serie de compuestos que, si bien no poseen una función química hidrolizable en su estructura, tienen las mismas propiedades de solubilidad que los definen como lípidos. Dentro de este grupo los más destacados son los *terpenos* (y los compuestos terpénicos) y los *esteroides*.

Terpenos

Se denomina *terpenos* a un grupo de hidrocarburos de origen natural, en general vegetal, constituidos por una cadena formada por una o más unidades estructurales derivadas del hidrocarburo *isopreno* (2-metil-1,3-butadieno). Los compuestos con esqueleto de terpeno, que presentan funciones (en general oxigenadas) se llaman *compuestos terpénicos*.
Dentro de esta unidad estructural, se suelen distinguir dos partes denominadas “cabeza”, para referirse a la porción que incluye los carbonos 1,2 y el grupo metilo sustituyente, y “cola” para referirse al enlace entre C3 y C4.

Cabeza H_3C C — CH H_2C CH_2 Cola

Unidad de isopreno.

La estructura carbonada de un terpeno es una sucesión de unidades de isopreno, aunque sin mantener necesariamente las insaturaciones, en cuanto a su presencia o posición; los esqueletos pueden ser tanto cíclicos como acíclicos. De esta forma, los terpenos tienen una cantidad de átomos de carbono que es múltiplo de cinco (tal es el número de átomos de carbono que posee una unidad de isopreno). En función de la cantidad de dichas unidades, pueden ser clasificados según:

Tipo de terpeno	Nº átomos de carbono	Nº unidades de isopreno
Hemiterpenos	5	1 unidad de isopreno
Monoterpenos	10	2 unidades de isopreno
Sesquiterpenos	15	3 unidades de isopreno
Diterpenos	20	4 unidades de isopreno
Triterpenos	30	6 unidades de isopreno
Tetraterpenos	40	8 unidades de isopreno

En la gran mayoría de los terpenos acíclicos, cualquiera sea la cantidad de unidades de isopreno por las que estén formados, se presenta una regularidad de uniones entre la “cabeza” de una unidad isoprénica con la “cola” de la siguiente (cabeza-cola). En la página siguiente se puede apreciar dicho tipo de unión (denominada “regular”) en la estructura del geraniol. En la misma se destacaron las unidades de isopreno, en dos colores. En los terpenos cíclicos se presentan ambos tipos de unión, “regular” e “irregular” (cola-cola). Como ejemplo se incluye la estructura del limoneno.

Geraniol

Limoneno

Los terpenos están presentes en las plantas que los contienen, en general en sus aceites esenciales. Muchos compuestos de esta clase confieren los olores (terpenos volátiles) y los colores de las plantas (terpenos con estructuras conjugadas, colorantes). Un ejemplo de colorantes vegetales terpénicos lo constituye el grupo de los *carotenoides*, *tetraterpenos* liposolubles que confieren color amarillo a rojo. Entre ellos pueden mencionarse el licopeno ($C_{40}H_{56}$), que es el colorante rojo del fruto maduro del tomate, que también está presente en la sandía; o también el β-caroteno, que es el colorante anaranjado que se halla en la zanahoria y el zapallo. En numerosos vegetales se ha identificado una gran variedad de terpenos que aportan sus olores y/o sabores característicos a los aceites esenciales, como los *monoterpenos* geraniol, citronelal, mentol, carvona, α-pineno, alcanfor, etc.

Licopeno

β-caroteno

Geraniol Citronelal

Mentol Carvona α-pineno Alcanfor

Entre los terpenos de origen animal, puede mencionarse el escualeno, presente en el aceite de hígado de los peces, llegando hasta una proporción cercana al 80% en algunas especies de tiburón, especie de la que deriva su nombre. También algunos cofactores enzimáticos (especies que favorecen el transporte de electrones durante la actividad enzimática) poseen estructuras terpénicas, en las cuales la presencia de dobles enlaces conjugados los convierten en excelentes transportadores de electrones, por lo que participan en los procesos oxidativos de las mitocondrias; ejemplos de ello son la coenzima Q y la ubiquinona.

Escualeno

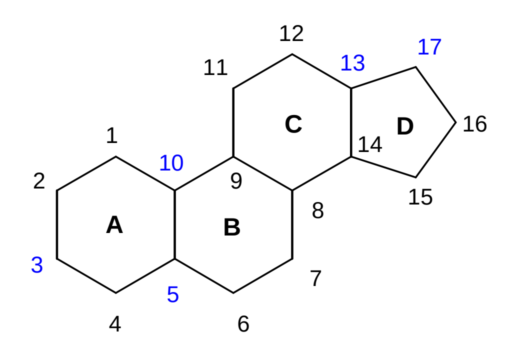
Entre los compuestos terpénicos se encuentran también varios que cumplen el importante rol de ser vitaminas pertenecientes al grupo de las liposolubles; entre ellas puede mencionarse la vitamina A, presente por ejemplo en brotes

de alfalfa; es oxidada en el organismo al correspondiente aldehído, el cual interviene en las reacciones asociadas a la visión, que tienen lugar en la retina.

Vitamina A (Retinol)

Esteroides

Son compuestos naturales caracterizados por tener un esqueleto carbonado policíclico que deriva del hidrocarburo *ciclopentanoperhidrofenantreno*.



Ciclopentanoperhidrofenantreno

Estructura y clasificación de los esteroides

La estructura del esqueleto admite sustituyentes, o funciones, dirigidos hacia atrás del esquema (*posición alfa*), o bien hacia el observador (hacia adelante) (*posición beta*).

La gran mayoría de los esteroides tiene dos grupos metilo unidos al C10 y al C13, estos grupos se denominan *metilos angulares* debido a la forma en que se unen al esqueleto policícico, en general *en posición β*.

Además, los esteroides suelen tener en su C17 una cadena carbonada característica de cada uno.

Si bien los esteroides más comunes tienen su C5 involucrado en un enlace doble, en numerosos esteroides ese átomo de C está unido a un H (el H5).

Los esteroides se biosintetizan a partir del escualeno (triterpeno) que cuando es oxidado en el enlace doble de su C2, cicla en varios pasos formando lanosterol, un esteroide de 30 C:

Escualeno Lanosterol

Clasificación biológica

Este criterio atiende a la clasificación de los organismos vivos en que se encuentran estos compuestos. Así, están los *zoosteroles*, presentes en animales; los *fitosteroles*, que se encuentran en vegetales, y los *micosteroles*, que están en hongos y levaduras.

Clasificación química

a) *Series 5α y 5β*

Existen dos grupos de esteroides que tienen H5: Aquellos que lo presentan en posición α (que pertenecen a la serie 5α), y los que lo tienen en posición β

(pertenecen a la serie 5β). Como el metilo angular de C10 siempre está en posición β, la unión de los anillos A y B es *trans* en el primer caso, y *cis* en el segundo. En general, las uniones entre los anillos B y C, y C y D, son *trans*:

5α-Androstano

5β-Androstano

Podemos fácilmente comprobar que en estas moléculas existen varios átomos de C asimétrico. Por lo tanto, ¿cuántos estereoisómeros pueden esperarse, para la estructura de los ejemplos dados?

b) *Según la función química que contienen*

Los grupos funcionales más comúnmente encontrados en los esteroides son el hidroxilo (típico de los *esteroles*) y el carbonilo (en las *esteronas*). Es frecuente encontrar estos grupos en las posiciones 3 y/o 17. También el grupo carboxilo está presente en derivados importantes de esteroides como los *ácidos biliares*, y en las *sales biliares* hay funciones amida.

Los esteroles son alcoholes secundarios, en los que el hidroxilo puede estar libre o combinado con otra función. Uno de los esteroles de mayor importancia es el *colesterol* (un zoosterol), que se halla en general formando parte de membranas biológicas; y además es precursor biosintético de algunas hormonas (denominadas esteroideas o esteroidales) y de las sales biliares.

Otros esteroles de interés son el *ergosterol* (micosterol, presente en la levadura de cerveza y el cornezuelo de centeno) y el *estigmasterol* (fitosterol, presente en la soja y en el aceite de girasol).

Colesterol

Ergosterol

Entre las *hormonas esteroidales* más importantes se encuentran las *hormonas sexuales* y las *hormonas corticales*. Las hormonas sexuales son las responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; para cada uno de los sexos *predominan* las correspondientes hormonas, masculinas o femeninas; existiendo además en cada organismo, una pequeña cantidad de hormonas correspondientes al sexo opuesto. Entre las hormonas femeninas, hay *hormonas estrógenas*, las cuales regulan el ciclo menstrual, como por ejemplo el *estradiol*; y *hormonas progestacionales*, como la *progesterona,* que prepara al endometrio para la implantación del embrión y mantiene el embarazo. La *testosterona* y la *androsterona* son hormonas andrógenas (masculinas).

Estradiol

Progesterona

Testosterona

Entre las hormonas corticales, llamadas así debido a que son segregadas por la corteza de las glándulas suprarrenales, se puede mencionar la *cortisona*,

que es un enérgico antiinflamatorio (e inmunosupresor) producido por el organismo:

Cortisona

Las sales biliares son amidas formadas a partir de ácidos biliares y ciertos aminoácidos. Se encuentran en la bilis, fluido que se acumula en la vesícula biliar y desde donde fluye al duodeno, que es la parte del intestino delgado ubicada inmediatamente después del estómago. Allí las sales biliares (anfipáticas) emulsionan las grasas, para posibilitar su absorción y posterior metabolismo.

Ácido cólico (ácido biliar)

Glicocolato de sodio (sal biliar)

Otros importantes compuestos originados en esteroides, son las *vitaminas D*, pertenecientes al grupo de las *liposolubles*, y que previenen el *raquitismo*, que es una enfermedad deformante de los huesos, que tiene mucha incidencia en niños con nutrición inadecuada. En nuestro organismo se forma la *vitamina D3* (*colecalciferol*) a partir del colesterol presente en la grasa subcutánea (bajo la piel), cuando exponemos la piel al sol. Es suficiente la exposición frecuente de manos, brazos y rostro. Inicialmente el colesterol incorpora un segundo enlace doble entre C7 y C8; luego, la luz produce dos reacciones homolíticas consecutivas, en las que se abre el anillo B, formándose la vitamina D3.

Vitamina D3 Vitamina D2

La vitamina D2 (*ergocalciferol*) se encuentra en la levadura de cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*), donde se forma a partir del ergosterol, mediante reacciones análogas a las descriptas precedentemente.

CAPÍTULO 16

AMINOÁCIDOS, PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

Los seres vivos no dependemos solamente de los lípidos para desarrollar nuestros procesos vitales; también son necesarios compuestos pertenecientes a otras familias. Dentro de los varios grupos que se desarrollan en este libro, uno de los más importantes por la variadísima gama de funciones que cumplen en los organismos vivos, lo constituyen las proteínas. Pero antes de abocarnos a su estudio desde la mirada de la química, comenzaremos por las unidades de las constituyen, un grupo de moléculas sencillas llamadas *aminoácidos*.

Aminoácidos

Como su nombre sugiere, los aminoácidos son moléculas orgánicas que contienen al menos un grupo ácido carboxílico y un grupo amino; aunque también pueden tener otros grupos funcionales.

Clasificación y nomenclatura

Los aminoácidos se pueden clasificar utilizando diferentes criterios. El *criterio biológico* es similar al usado para los ácidos grasos. Se reconocen *aminoácidos esenciales* y *no esenciales*, diferenciándolos entre los que el organismo vivo no puede biosintetizar y en consecuencia deben estar presentes en la dieta (los esenciales) y los que sí puede generar el ser viviente de que se trate (diferentes especies pueden tener distinta capacidad de biosíntesis de estos compuestos).

El *criterio químico* atiende a la estructura molecular; inicialmente a la posición del grupo amino con respecto al carboxilo: Cuando el grupo amino está unido al carbono α, el compuesto pertenece al grupo de los *α-aminoácidos*. Si está unido al β, se trata de un *β-aminoácido*; y así en más, reconociéndose también γ- y δ-aminoácidos, de cierta importancia. Los aminoácidos más relevantes, son α-aminoácidos.

Además, el criterio químico tiene en cuenta la cantidad de funciones presentes, y la cadena, característica de cada aminoácido, también unida al carbono α (le llamaremos "grupo R") y las funciones adicionales que contenga (Cuadro 2).

Inicialmente distinguiremos entre aminoácidos *monoamino-monocarboxílicos*, aminoácidos *monoamino-dicarboxílicos* y aminoácidos *diamino-monocarboxílicos.* Como veremos, estas diferencias producen otras, significativas, en las propiedades de estos compuestos.

Al considerar los grupos R, reconocemos:

- Aminoácidos que tienen grupos R no polares (ej.: R= H, CH_3, $CH(CH_3)_2$).

- Aminoácidos con grupos R polares (ej.: R= CH_2OH, CH_2SH, CH_2-$CONH_2$).

- Aminoácidos con grupos R ácidos (R= CH_2-COOH, CH_2CH_2-COOH).

- Aminoácidos con grupos R básicos (ej.: R= $(CH_2)_4NH_2$).

Estructura

En cuanto a la estructura de los aminoácidos, si bien el grupo amino y el carboxílico pueden estar en cualquier parte de una cadena carbonada, el caso más común es el de los alfa-aminoácidos, en los cuales ambos grupos funcionales NH_2 y COOH se encuentran unidos a un mismo átomo de carbono (el carbono alfa).

Al analizar las proteínas provenientes de fuentes naturales, se encontró que están constituidas por veinte aminoácidos diferentes, materia prima básica de construcción de todas ellas. Los α-aminoácidos, además de su nombre trivial o común, se pueden representar por medio de un *acrónimo* (conjunto de letras)

$$H_2N-\underset{R}{\overset{COOH}{C}}-H$$

Estructura general de un alfa-aminoácido

que los identifica. Los acrónimos para los correspondientes aminoácidos se indican en la Tabla 15.

Como en cualquier molécula que posea función amina (como vimos, de características básicas) y función ácido carboxílico, en los aminoácidos *ocurre una neutralización interna*.
La estructura resultante de la neutralización, presenta un catión amonio y un anión carboxilato, y suele denominarse “ión dipolar” o “zwitterion” (ion doble).

$$H_3\overset{+}{N}-\underset{CH_3}{\overset{COO^-}{C}}-H$$

Ión dipolar de la L-alanina

Propiedades físicas de los aminoácidos

Son todos sólidos, de altos puntos de fusión, solubles en agua e insolubles en solventes orgánicos no polares. Son ópticamente activos, excepto la glicina; ya que presentan al menos un carbono asimétrico. La configuración de un

aminoácido se expresa a partir de la proyección de Fischer, utilizando los símbolos D- o L-. Así pues, en la proyección de Fischer de un D-aminoácido, su grupo amino se encuentra hacia la derecha del Cα, y obviamente, cuando el grupo amino está a la izquierda del Cα, la configuración del aminoácido es L-. Por otro lado, recordemos que para indicar la rotación óptica $[\alpha]_D$ del estereoisómero del que se trata, se usan las notaciones (+)- o (–)- para los compuestos dextrógiros o levógiros respectivamente. Que un compuesto sea dextrógiro o levógiro, no tiene relación directa con su configuración D- o L-. Por ejemplo, la L-alanina tiene una rotación óptica específica $[\alpha]_D$ +14,5º ; mientras que la correspondiente a la D-alanina es $[\alpha]_D$ -14,5º.

Propiedades químicas

La química de los aminoácidos está marcada fuertemente por dos características; por un lado las reacciones generales tanto de las aminas como de los ácidos carboxílicos, y por el otro las reacciones específicas debidas a las propiedades estructurales y funcionales del grupo R.

1. Propiedades acido-básicas

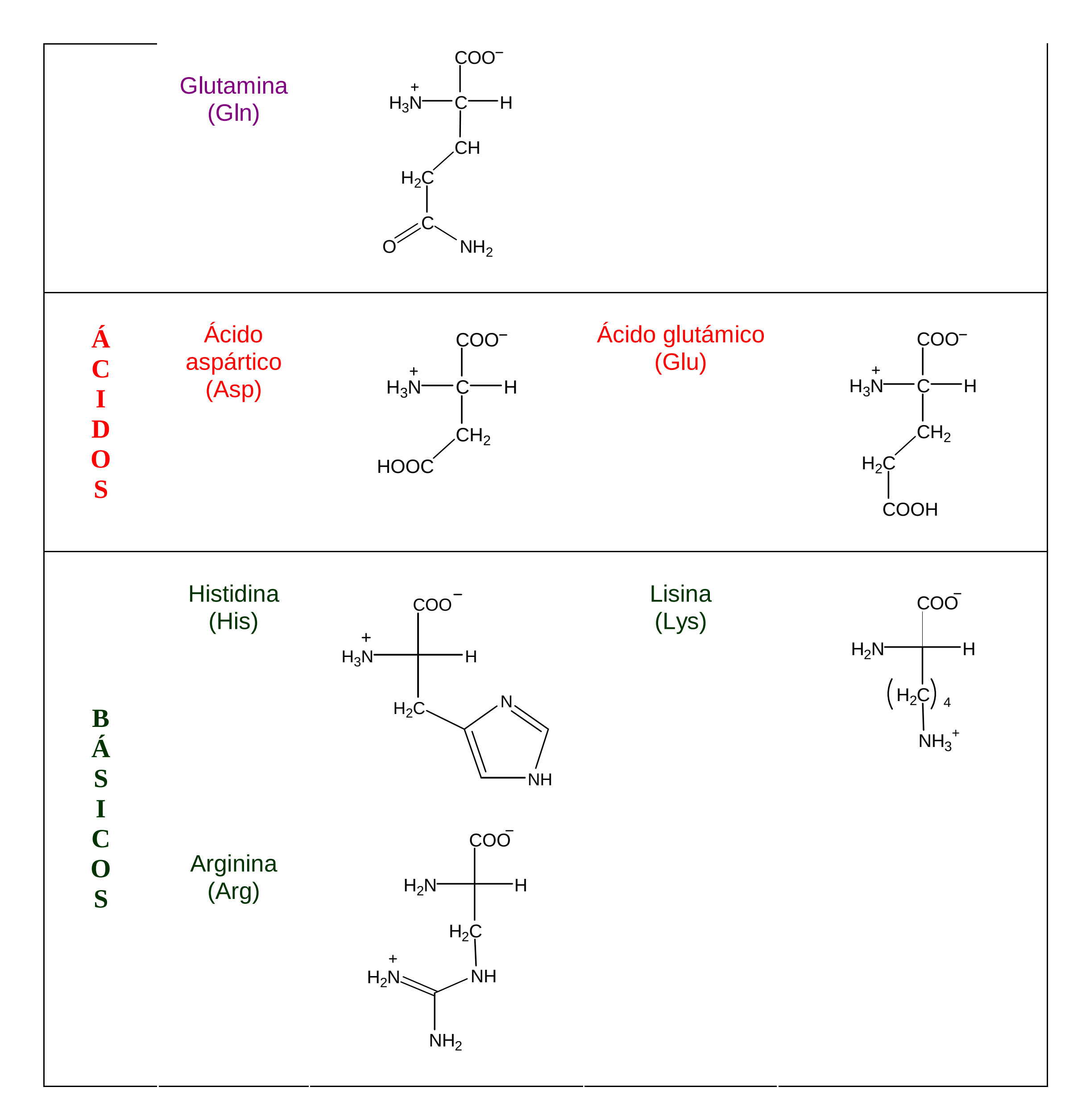
Debido a su estructura de ion doble, los aminoácidos muestran un comportamiento anfotérico característico: Según sea el pH de la solución de un aminoácido, éste puede actuar como base, aceptando protones y generando cationes; o como ácido liberando protones y generando aniones:

$$H_3\overset{+}{N}-CH(R)-COOH \underset{HO^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} H_3\overset{+}{N}-CH(R)-COO^- \underset{HO^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} H_2N-CH(R)-COO^-$$

medio ácido (forma catiónica) — medio alcalino (forma aniónica)

Cuadro 2. Estructuras y clasificación de los alfa-aminoácidos

Grupos R	Aminoácidos *no esenciales* — Nombre y acrónimo	Estructura	Aminoácidos *esenciales* — Nombre y acrónimo	Estructura
NO POLARES	Glicina (Gly)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—CH_2	Valina (Val)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / HC / H_3C CH_3
NO POLARES	Alanina (Ala)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH_3	Leucina (Leu)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH / HC—CH_3 / H_3C
NO POLARES	Prolina (Pro)	COO^- / $H_2\overset{+}{N}$—C—H	Isoleucina (Ile)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / HC / H_3C H_2C—CH_3
POLARES	Serina (Ser)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH_2-OH	Metionina (Met)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH_2 / CH_2 / S-CH_3
POLARES	Cisteína (Cys)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH_2-SH	Fenilalanina (Phe)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / H_2C
POLARES	Tirosina (Tyr)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / H_2C / OH	Triptofano (Trp)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / NH
POLARES	Asparagina (Asn)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH / H_2N C / O	Treonina (Thr)	COO^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH-OH / H_3C



Cuadro 2 (cont.). Estructuras y clasificación de los alfa-aminoácidos

Si bien el equilibrio ácido-base expuesto es general, cuando el grupo R incluye otra función ácida o básica, el esquema se amplía. Por ejemplo:

$$\overset{+}{H_3N}-CH(COOH)-CH_2-COOH \underset{HO^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \overset{+}{H_3N}-CH(COO^-)-CH_2-COOH \underset{HO^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \overset{+}{H_3N}-CH(COO^-)-CH_2-COO^- \underset{HO^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} H_2N-CH(COO^-)-CH_2-COO^-$$

La neutralidad eléctrica de las moléculas de aminoácidos ocurre cuando la estructura es de ion doble; pero como puede observarse al comparar los esquemas, el ion doble correspondiente al ácido aspártico contiene además una función ácida; el que se generará a partir de lisina, una función básica, y en el restante el grupo R es neutro, por lo tanto *el valor de pH al que se presenta la máxima concentración de ion doble, depende de la estructura del grupo R.*

Cuando el aminoácido está disuelto en agua, se producen los equilibrios que hemos expresado. Entonces, diremos que la neutralidad para cada aminoácido se alcanza *al pH de la solución al cual, en los equilibrios expresados antes, la concentración del ion doble es máxima.* Esto da un valor de pH característico para cada aminoácido, que se denomina "punto isoeléctrico" (P.I.).

El Punto Isoeléctrico es el valor de pH al cual, en los equilibrios expresados antes, la concentración del ion doble es máxima.

Para cada aminoácido (y también para cada proteína) el punto isoeléctrico tiene diferente valor. En el P.I. (es decir: *en una solución de pH igual al P.I.*) la solubilidad del aminoácido (o la proteína) es mínima.

Si bien cada aminoácido presenta un valor específico de punto isoeléctrico, puede hacerse una estimación de su valor considerando la cantidad de grupos ácidos o básicos que su molécula posee; por ejemplo los aminoácidos neutros (monoamino-monocarboxílcos) presentan valores de P.I. cercanos a 6; los aminoácidos ácidos poseen valores cercanos a 3, mientras que en los tres aminoácidos básicos, si bien el punto isoeléctrico toma valores entre 7 y 13, consideraremos como típico el correspondiente a lisina (Lys), P.I. 10.

Electroforesis

Se trata de una técnica que puede aplicarse para la separación y también para

la identificación de aminoácidos. Consiste en someter una pequeña muestra de aminoácido en solución a un pH conocido, a la acción de un fuerte campo eléctrico. De acuerdo a cuál sea la especie predominante al pH fijado (anión, catión o ion doble) será el comportamiento del aminoácido, respectivamente migrando hacia el electrodo positivo (ánodo), o hacia el cátodo, o permaneciendo en el lugar en que fue originalmente aplicado.

El equipo permite colocar en una cubeta un gel, preparado con una sustancia inerte a las condiciones de la experiencia y un buffer de pH conocido. En los extremos de la cubeta se colocan dos electrodos que se conectarán a una fuente de corriente continua (generalmente entre 400 V y 1200 V). Previamente a conectar la corriente, se aplica la muestra del/los aminoácidos (unos pocos microgramos) en un punto del gel. Se conecta, y al cabo de un tiempo (30-60 minutos), se realiza una reacción de coloración para aminoácidos (ver en la página siguiente, *reacción con ninhidrina*), que permita reconocer la posición final que alcanzó cada uno. Lo mismo puede hacerse utilizando una tira de papel de filtro mojada con el buffer.

Por ejemplo consideremos que la experiencia se realiza a pH 8,00 con una mezcla de Ala y Lys (cuyos P.I. respectivos vimos que son cercanos a 6 y a 10). La Ala (ion doble a pH 6) en pH 8 se presenta parcialmente aniónica, en consecuencia migrará hacia el ánodo. La Lys es ion doble a pH 10, por tanto a pH 8 es parcialmente catiónica y migrará hacia el cátodo.

2) Reacción frente al ácido nitroso

Esta reacción es característica de las aminas primarias, que al ser tratadas con un nitrito en medio ácido generan nitrógeno molecular y un alfa-hidroxiácido entre otros compuestos. Suele utilizarse para cuantificar el nitrógeno en una muestra de aminoácidos o proteínas, midiendo el volumen de gas desprendido.

$$H_2N-CH(R)-C(=O)O^- + HO\text{-}N{=}O \xrightarrow{H^+} HO-CH(R)-C(=O)O^- + N_2 + H_2O$$

3) Reacción con ninhidrina

En presencia de este reactivo, todos los aminoácidos no cíclicos liberan dióxido de carbono y un aldehído, formando además un colorante violeta. Esta es una de las reacciones más características de los aminoácidos, y se usa para cuantificarlos mediante colorimetría. La Pro no experimenta esta reacción porque no tiene un grupo NH_2 sino un NH, forma otro compuesto que tiene color amarillo.

Colorante azul-violeta

4a) Acilación: Formación de amidas

Es una reacción de las aminas primarias o secundarias, por lo tanto pueden experimentarla todos los aminoácidos. Los reactivos acilantes más comunes son los anhídridos y los haluros de acilo. El mecanismo es de adición-eliminación.

4b) Formación de carbamatos

El ácido carbámico, $H_2N–C(O)–OH$ (inestable) sería la amida del ácido carbónico. Un carbamato es un éster del ácido carbámico. Puede estar sustituido en el átomo de N por grupos alquilo o arilo, u otros. La formación de

carbamatos es también una reacción de aminas primarias o secundarias, por lo tanto también pueden experimentarla todos los aminoácidos. El reactivo más común para formarlos es el cloruro de benciloxicarbonilo Cl-C(O)-O-CH_2Ph

N-alquilcarbamato de bencilo

4) Formación de ésteres

Es una reacción típica de ácidos carboxílicos ("esterificación directa", ver en el capítulo 14, sección *Preparación de ésteres*), con un alcohol en presencia de un catalizador ácido. Los alcoholes más comunes (usados para la protección de grupos COOH cuando no se desea que tomen parte en otras reacciones), son el metanol y el alcohol bencílico Ph-CH_2OH.

Reacciones particulares de los aminoácidos

4) Reacción Xantoproteica

Esta reacción (*xanto*: amarillo) en que el reactivo es ácido nítrico concentrado, es experimentada por aminoácidos con anillo aromático, especialmente por la tirosina que tiene el anillo activado por una función fenólica. El producto de la reacción, un *o-nitrofenol*, es de color amarillo, y cambia su color cuando se le agrega NaOH. El o-nitrofenóxido formado deslocaliza su carga, y el anillo

quinónico de la segunda estructura contribuyente es el responsable del cambio de color que se percibe (de amarillo a naranja rojizo) al alcalinizar la solución del ensayo.

L-tirosina

estructura quinónica

2) Reacción de Millon

El reactivo de Millon es una mezcla de nitratos de Hg (I) y Hg (II). La reacción se produce con un aminoácido con función fenol en su estructura (*el único que la posee es la tirosina*). De esta manera se forma un derivado mercurado, sustituyéndose en el anillo fenólico un H por un Hg (reacción llamada *de mercuración directa*). El producto de reacción es un sólido blanco que por calentamiento toma el color rojizo. Esta reacción ha perdido actualidad debido al gran poder contaminante de las sales de Hg (uno de los “metales pesados”).

3) Reacción de Hopkins-Cole

Verifican esta reacción el triptofano (aminoácido con un núcleo indólico en su estructura, ver en el Cuadro 2) y los péptidos y proteínas que contienen Trp. El ácido glioxílico es el *ácido 2-oxoacético*, tiene una función aldehido. Cuando se agrega cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado a la solución acuosa de un protido que contiene residuos de Trp, de modo que el ácido no se mezcle con la solución, se forma un anillo de color violeta en la interfase solución-H_2SO_4, debido a la formación de un compuesto que contiene dos unidades de Trp conjugadas, unidas a un residuo de ácido glioxílico. La reacción que se produce, consiste en una secuencia de dos pasos de S.E.A., en el primero el electrófilo es el ácido glioxílico protonado.

4) Reacción de Courtone

Los aminoácidos sulfurados se descomponen al tratarlos con solución de NaOH en caliente: uno de los productos de reacción es Na_2S, que se pone en evidencia con acetato de plomo (reactivo de Courtone), formándose un sólido negro (PbS):

$$R\text{-}SH + 2\ NaOH \longrightarrow R\text{-}OH + Na_2S + H_2O$$

$$Na_2S + 2\ H^+ \longrightarrow SH_2 + 2\ Na^+$$

$$SH_2 + Pb(CH_3\text{-}COO)_2 \longrightarrow \underline{\mathbf{PbS}} + 2\ CH_3\text{-}COOH$$

Em esta reacción pareciera que el ácido débil puede desplazar de su sal al ácido más fuerte (en realidad “menos débil”, el ácido acético); aunque lo que ocurre es que al formarse el sulfuro de plomo, muy estable e insoluble, se desplaza el equilibrio completamente hacia la derecha.

Péptidos

Dos o más aminoácidos tienen la capacidad de unirse entre sí mediante la formación de funciones *amida.* En las mismas intervienen el grupo amino de un aminoácido y el carboxilo de otro aminoácido. El resultado es la construcción de una nueva molécula, un péptido.

Existen numerosísimos péptidos naturales; entre ellos, por ejemplo el *glutatión* que es muy importante como antioxidante, es el más activo producido por células animales o vegetales, neutraliza radicales libres y peróxidos, además mantiene en su forma activa los antioxidantes incorporados por el organismo vivo en su alimentación, como las vitaminas C y E. Es un tripéptido no proteico que presenta un enlace peptídico poco común entre el NH_2 de Cys y el COOH lateral de Glu:

El grupo tiol de la unidad de cisteína puede donar un equivalente de reducción (H^+ + e^-) a otras entidades inestables, como los radicales HO•. En la donación de un electrón, el glutatión se convierte en *disulfuro de glutatión (GSSG)*; y es vuelto a su forma reducida por la enzima *glutatión reductasa.*

Otros péptidos son parte de mecanismos de defensa/agresión, como los polipéptidos presentes en los venenos de algunas especies de avispas, arañas, escorpiones y víboras; y aun en los vegetales, podemos mencionar como ejemplo la *ricina*, una de las toxinas más potentes, presente en las semillas del castor (*Ricinus comunis*), es una proteína inactivadora de ribosomas.

Los péptidos se clasifican según el número de unidades de aminoácidos que contengan, en *dipéptidos*, *tripéptidos*, *tetrapéptidos*, …, *octapéptidos,* y con más unidades, son *polipéptidos*.

En los péptidos, los *residuos de aminoácidos*, es decir las estructuras procedentes de los aminoácidos, quedan unidas por el llamado "*enlace peptídico*". Formalmente, la reacción sería:

Este enlace posee una geometría particular, plana (pues los átomos de N y C y los cuatro átomos unidos a ellos se encuentran en el mismo plano) debido a que la unión C-N tiene cierto carácter de doble enlace:

Si se analiza la situación con mayor detalle, se observa que también podría producirse la formación de otro dipéptido a partir del mismo par de aminoácidos, en el cual el orden de los mismos estuviera invertido, constituyendo un isómero del primer dipéptido. Las reacciones bioquímicas, en las que se producen todos los péptidos y proteínas de todos los seres vivos, son catalizadas por *enzimas* (catalizadores biológicos); por lo cual esas reacciones son altamente específicas y selectivas. En cambio, si la reacción de formación del péptido se realiza en el laboratorio, se deben llevar a cabo reacciones adicionales para controlar el orden en que los aminoácidos se unen, para formar el isómero deseado.

Representación de los péptidos

Las estructuras de los péptidos siempre se disponen en forma horizontal, y no se usan fórmulas estructurales excepto que sea necesario. En general los residuos de aminoácidos que los componen se simbolizan mediante sus acrónimos. En estos casos, la representación se puede hacer de dos maneras:
a) Usando una fórmula global, en la que se expresa solamente cuáles son los aminoácidos presentes y la proporción en que están. En este caso, los acrónimos de los aminoácidos se escriben separados por comas. Sea por ejemplo el octapéptido siguiente:

$$Ala,Val_2,Lys,Glu,Gly_2,Tyr$$

b) Usando una formula desarrollada en la cual, además se expresa la *secuencia* en que los residuos de aminoácidos están enlazados. Para esto, los acrónimos se escriben separados por guiones, respetando dicha secuencia. En este caso se sigue la convención de representar la cadena de los aminoácidos *comenzando (a la izquierda) por el aminoácido que tiene libre su grupo amino* (denominado por esto, *amino terminal* o *extremo N-terminal*). Y *finalizando (a la derecha) con el aminoácido que presenta libre el grupo carboxilo* (que es el *aminoácido carboxilo terminal* o *extremo C-terminal*). Habitualmente estos grupos terminales no se representan.

$$(H_2N)\text{-Ala-Val-Lys-Tyr-Gly-Gly-Glu-Val-}(COOH)$$

Los péptidos y proteínas naturales *tienen todos sus aminoácidos de configuración L*, que *debe ser respetada* al representar las *estructuras* de los residuos de aminoácidos en un péptido. Fácilmente se puede comprobar que, cuando se parte de la proyección de Fischer de un L-aminoácido y se realiza el par de cambios para que el carboxilo quede a la derecha, el grupo característico del aminoácido (el “grupo R”) queda orientado hacia arriba.

Nomenclatura

Al nombrar un péptido reconocemos como aminoácido más importante, el carboxilo terminal. Todos los otros se expresan como sustituyentes, en la secuencia en que aparecen. Por ejemplo, el nombre del tetrapéptido siguiente se construye según:

Lys-Tyr-Gly-Gly

Lisil+tirosil+glicil+glicina, es decir lisiltirosilglicilglicina.

Principales propiedades físicas

Los péptidos son compuestos sólidos, de alto punto de fusión, ópticamente activos cuando tienen al menos un aminoácido que no sea Gly, y generalmente solubles en agua, aunque su solubilidad depende del pH de la solución.

Principales propiedades químicas

Equilibrios ácido-base

Similarmente a lo que hemos estudiado para los aminoácidos, los péptidos disueltos en agua establecen una serie de equilibrios entre sus moléculas con diferente grado de protonación o desprotonación. En este caso pueden existir, según sean los residuos de aminoácidos presentes, varias funciones básicas, o ácidas.

También en forma similar a los aminoácidos, cada péptido tiene un *punto isoeléctrico*, definido como *el pH al cual la carga neta del péptido es cero.* A este pH el péptido tendrá, de acuerdo a su estructura, igual cantidad de grupos catiónicos y aniónicos. La solubilidad en agua de los péptidos es mínima en su

P.I.; porque el agua solvata sus moléculas mucho mejor, cuando son aniones o cationes.

También como los aminoácidos, los péptidos (y proteínas) pueden separarse mediante electroforesis.

Por lo demás, hasta aquí hemos aprendido que los compuestos polifuncionales experimentan las reacciones características de las funciones que contienen. Por ejemplo, el octapéptido presentado antes podría nitrarse (mediante la reacción xantoproteica en el residuo de Tyr), o esterificarse (en el carboxilo terminal y en el residuo de Glu), o reaccionar con ácido nitroso para formar principalmente funciones alcohol (en el amino terminal y en el residuo de Lys).

Contrariamente, los péptidos *no verifican la reacción con ninhidrina*: Contienen un grupo amino terminal, pero este grupo no está unido a un C alfa de un carboxilo (rever la formulación de la reacción, en la sección *Aminoácidos, propiedades químicas*).

Pero además, los péptidos pueden experimentar otras reacciones, ya que tienen enlaces peptídicos.

Hidrólisis

Se trata de hidrólisis de funciones amida (rever la reacción en el Capítulo 14). La hidrólisis de las amidas es mucho más difícil que la de los ésteres, porque la deslocalización de los electrones en las amidas es más intensa que en los ésteres, y esto se debe a que el N es menos electronegativo que el O.

Mientras que para hidrolizar ésteres, es suficiente con calentarlos con una solución diluida de ácido durante 30-60 minutos, ¡para asegurar la hidrólisis completa de un péptido o una proteína, debe ser calentada a ebullición con HCl 6 N, durante 24 horas!

$$\text{Lys-Tyr-Gly-Gly} + 3\ H_2O \xrightarrow{H^+} \text{Lys} + \text{Tyr} + 2\ \text{Gly}$$

Las hidrólisis de péptidos o proteínas *se realizan en medio ácido*, debido a que *en medio alcalino, los aminoácidos se racemizan.*

Reacción del Biuret

El compuesto llamado *biuret* es un derivado de la urea. Su estructura es

$$H_2N—CO—NH—CO—NH_2$$

Sus grupos NH_2, débilmente nucleófilos, forman con el ion Cu^{+2} en presencia de una base como NaOH, un ion complejo que en solución es rosa violáceo. Análogamente, un péptido que tenga *al menos dos enlaces peptídicos* (*al menos debe ser un tripéptido*), forma con el ion Cu^{+2} en medio alcalino, un complejo que en solución es color violáceo. Esta reacción es característica de los péptidos y las proteínas.

El biuret es fitotóxico. Se forma cuando se calienta la urea, aun suavemente.

Proteínas

En todos los péptidos la cadena posee un carboxilo libre en un extremo y un grupo amino libre en el otro extremo, por lo que la condensación podría seguir ocurriendo indefinidamente. Por esta razón se encuentra que los polipéptidos y las proteínas pueden tener pesos moleculares muy altos: los de los polipéptidos más grandes están alrededor de 6.000 Daltons (1 Da = 1 uma). Cuando su peso molecular excede de 6000 Da, nos referimos a *proteínas*; los valores más elevados de peso molecular de proteínas, alcanzan algunos cientos de millones.

Las proteínas son compuestos cuaternarios (formadas por C, H, O, N), aunque también pueden contener elementos como S, P, Fe, etc. Sus complejas

moléculas tienen gran importancia biológica, debida a las múltiples funciones que desempeñan en los organismos vivos. Forman parte de todas las membranas celulares; así como de los tejidos de los animales. Su funcionalidad biológica es muy variada, pudiéndose mencionar ejemplos como la *miosina*, que en parte constituye el tejido muscular, o la *mioglobina*, implicada en la provisión de oxígeno a los músculos; las proteínas de transporte como la *hemoglobina*, que lleva el oxígeno y el dióxido de carbono en la corriente sanguínea; el *fibrinógeno* (principal responsable de la coagulación sanguínea), y las *enzimas*: cada especie, animal o vegetal, biosintetiza varios miles de enzimas diferentes, para catalizar específicamente todas las reacciones bioquímicas involucradas en sus procesos vitales.

Por otra parte, las proteínas constituyen otro de los pilares de la alimentación humana, junto con las grasas y aceites, y los carbohidratos. Similarmente a estos últimos, el contenido energético aprovechable de las proteínas es de *4 kcal/g*. Una vez ingeridas las proteínas, son hidrolizadas en el estómago por medio de la enzima *pepsina* a pH 2-3 y los péptidos resultantes de la etapa anterior, son luego hidrolizados por la *tripsina* y la *quimotripsina* en el intestino delgado (pH 8), generando aminoácidos que son absorbidos y distribuidos por el torrente sanguíneo, para su utilización por el organismo para biosintetizar sus propias proteínas.

Los materiales proteicos de menor peso molecular se denominan generalmente *peptonas*; luego, con mayor peso, *albumosas* y finalmente, *proteínas*. Algunos ejemplos de proteínas con sus pesos moleculares aproximados son: insulina bovina, 5700 Da; zeína (del maíz), 35.000 Da; ovoalbúmina (clara del huevo), 45.000 Da; hemoglobina, 65.000; hemocianina (transportador de oxígeno): en el langostino, 625.000 Da; en caracoles, 6.300.000 Da; virus del mosaico del tabaco (fitovirus, que ataca solamente a plantas de la familia Solanáceas), 40.000.000 Da; virus de la gripe, 322.000.000 Da.

Niveles de organización estructural

Dada la complejidad de la estructura tridimensional de las proteínas, se reconocen hasta cuatro niveles para describir sus estructuras. Se denomina a estos niveles como *estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.*

La estructura primaria de las proteínas o polipéptidos corresponde a la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica.

Si bien en los polipéptidos sencillos (formados por pocas unidades de aminoácidos) puede tratarse de una cadena casi lineal, a medida que su tamaño aumenta pueden tener ramificaciones o porciones cíclicas; y cuando la longitud de las cadenas aumenta aún más, aparecen enlaces de hidrógeno entre los enlaces peptídicos, interacciones que son las responsables de que la cadena se estabilice por zonas o regiones, originando otro nivel de organización de la estructura llamado *estructura secundaria.*

La estructura secundaria de las proteínas es el plegamiento regular local debido a la formación de enlaces de hidrógeno entre los enlaces peptídicos, generalmente cercanos, de la cadena polipeptídica.

Las proteínas poseen numerosas funciones químicas polares, tanto y fundamentalmente en los enlaces peptídicos, como en los grupos característicos unidos al carbono alfa de cada aminoácido. Los átomos de los enlaces peptídicos que tienen cargas parciales más importantes, forman enlaces de hidrógeno según alguna de las siguientes posibilidades:

a) Hélice alfa: La cadena polipeptídica puede enrollarse formando una *hélice dextrógira*, que se estabiliza principalmente mediante la formación de numerosos enlaces de hidrógeno entre los grupos polares de la misma cadena (enlaces de hidrógeno *intracatenarios*). La estructura formada se conoce como

"hélice alfa" y es estable cuando en la cadena predominan los aminoácidos con grupos R medianos.

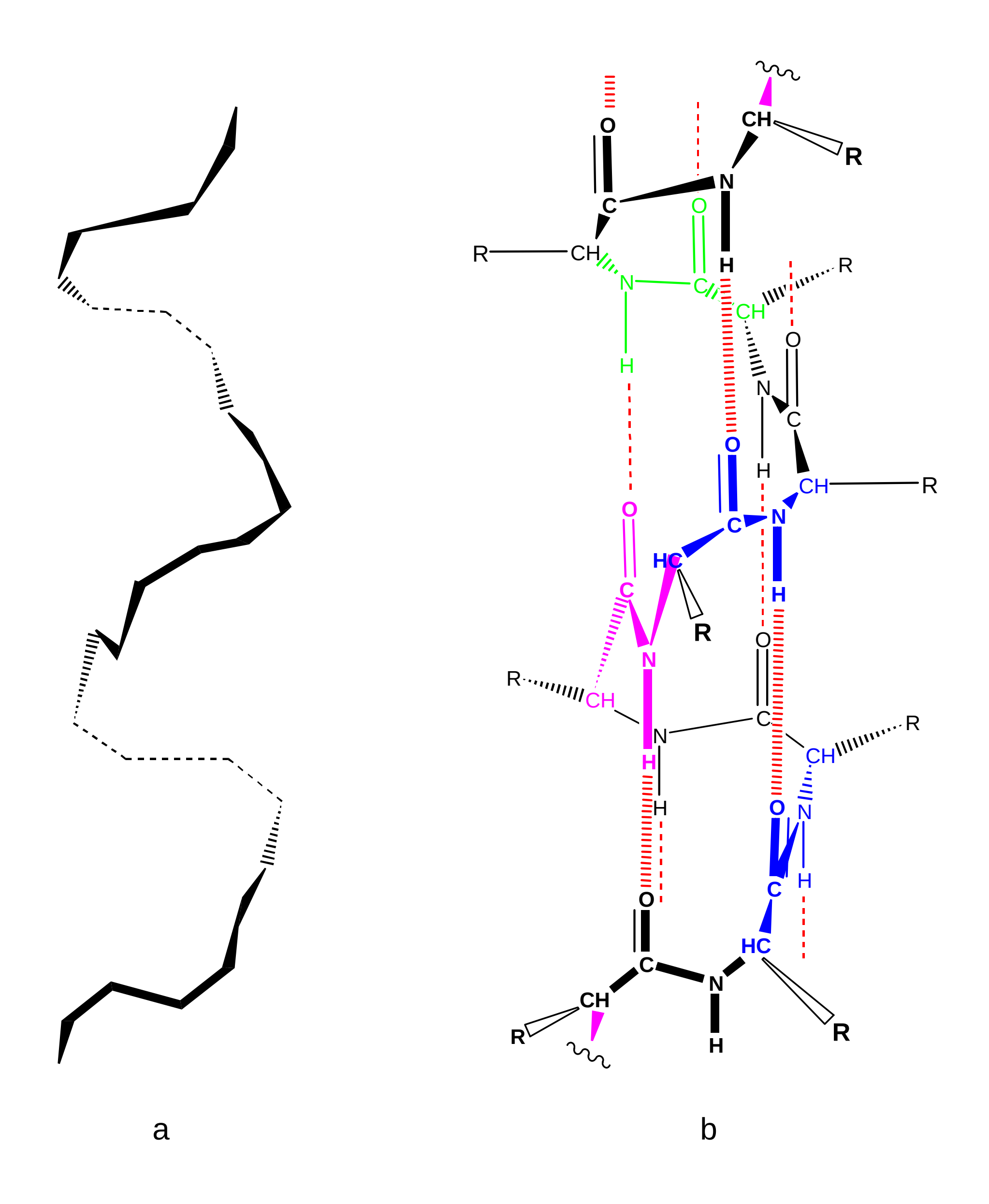


Figura 47. Representación de un fragmento de hélice alfa: a) Sólo la cadena. b) Representación completa.

Una hélice alfa está formada por una sucesión de planos correspondientes a los enlaces peptídicos, separados por átomos de C sp^3, a los que están unidos los grupos R. Como todos los aminoácidos tienen la misma configuración (L-), la cadena se va curvando y cerrando sobre sí misma, orientando los grupos R hacia el exterior de la hélice. Al mismo tiempo, se establecen enlaces de

hidrógeno entre las sucesivas vueltas de la hélice, entre el CO de una unidad del aminoácido *n* y el NH del *n+3*, es decir el situado *tres* unidades más adelante en la cadena); de manera que todos los grupos que forman la hélice están perfectamente ajustados, y casi no queda espacio libre en su interior. Cada vuelta de la hélice alfa tiene 3,6 unidades de aminoácido (Figura 47) y participa de 7 enlaces de hidrógeno, lo cual produce una extraordinaria estabilidad para la α-hélice.

Cuando en la cadena hay un residuo de *prolina* (Pro), se desestabiliza la estructura de hélice, porque el N de su enlace peptídico no tiene H, y no puede formar enlace de H con el aminoácido (n+3). En consecuencia en tales residuos, la hélice se quiebra en ángulo.

En la representación de la Figura 47, puede observarse la sucesión de enlaces peptídicos planos, para lo cual se ha recurrido al uso de diferentes colores; y además, los enlaces de hidrógeno entre los grupos N–H y O=C ubicados en vueltas sucesivas de la hélice, que son paralelos al eje de la misma, por lo cual pueden estirarse permitiendo que la hélice se estire; así, las α-hélices no son rígidas y tienen cierta elasticidad. Por ejemplo, una fibra de lana puede estirarse hasta casi el 50% de su longitud inicial, y luego lentamente recobrar su dimensión original. La lana está compuesta por *α-queratina*, proteína fibrosa cuya estructura secundaria es de α-hélice. Estas características de las fibras de lana son de importancia, ya que al industrializarla se la somete a considerables tensiones; y por otra parte, por su elasticidad la lana tiene la capacidad de conservar la forma de la vestimenta.

b) Estructura laminar beta: Cuando una o varias cadenas proteicas se presentan tan estiradas como lo permiten sus enlaces covalentes, adoptan una conformación con los enlaces peptídicos en zigzag. En esa conformación, las cadenas polipeptídicas o proteicas se alinean formando *regiones* de cadenas *paralelas* (en las cuales los enlaces peptídicos tienen el mismo sentido) o *antiparalelas* (con los enlaces peptídicos en sentidos opuestos, generalmente de una misma cadena que va y vuelve) que se estabilizan formado enlaces de H entre ellas, en general llamados *enlaces intercatenarios*.

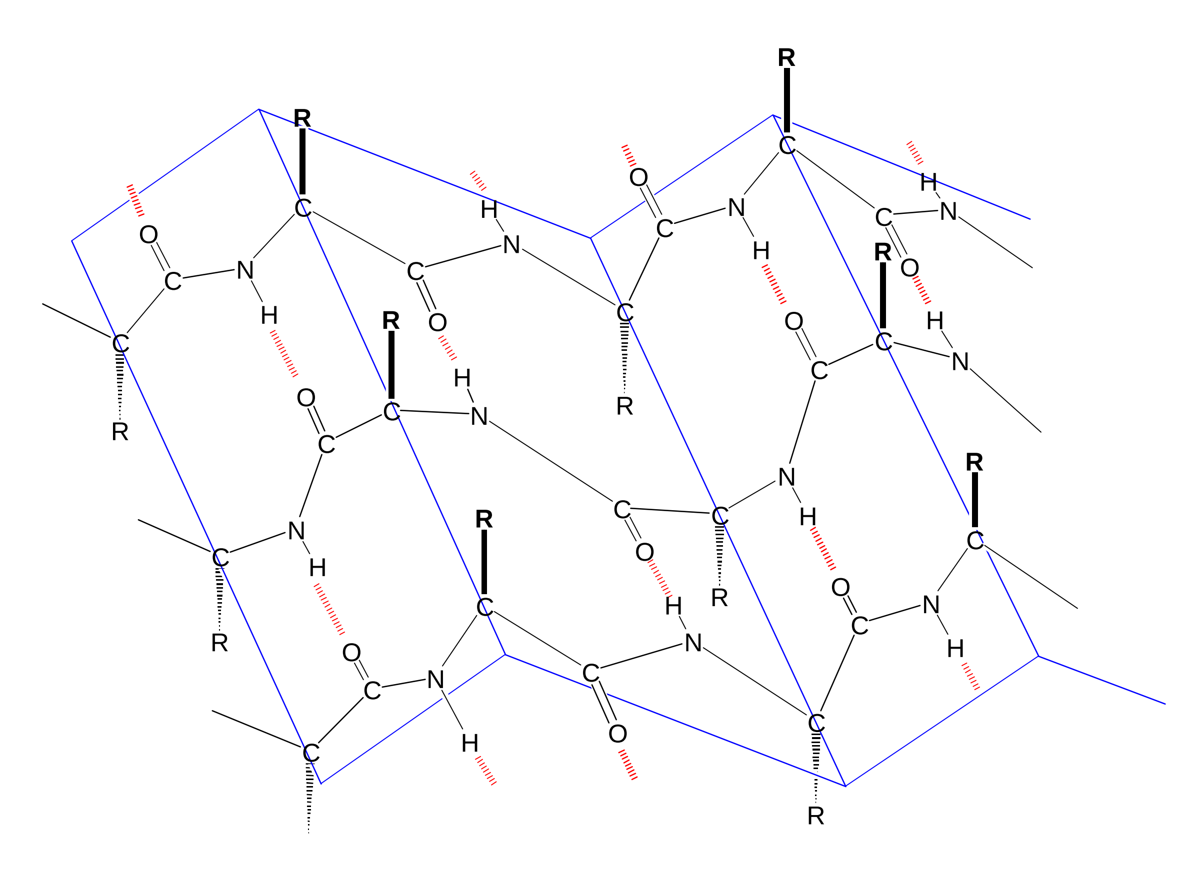


Figura 48. Representación de un fragmento de una lámina beta formada por cadenas antiparalelas

Las cadenas proteicas forman finalmente un conjunto que se desarrolla formando una estructura esencialmente plana, conocida como *"estructura laminar beta"* o *"estructura de hoja plegada"*. En la misma los grupos R se orientan hacia ambas caras de la hoja plegada (arriba y abajo en la Figura 48), por lo cual mayoritariamente deben ser grupos pequeños para permitir el apilado de las láminas. Los enlaces de hidrógeno se establecen entre los grupos NH y CO de enlaces peptídicos enfrentados (que en general están distantes entre sí), de manera que todos los enlaces peptídicos participan en la formación de enlaces de hidrógeno, por lo que la *estructura laminar beta* tiene una gran estabilidad. Un ejemplo de proteína con este tipo de estructura predominante es la *fibroína* de la seda, en la que el 80% de los aminoácidos son Gly, Ala y Ser.

También existen regiones en las que la organización resultante es *al azar*, sin ninguna estructura secundaria regular aparente; que vinculan las estructuras mencionadas antes.

Por otra parte, las cadenas que tienen una estructura secundaria se vuelven a enrollar en diferentes direcciones formando estructuras tridimensionales aún más compactas. Este nuevo nivel estructural recibe el nombre de *estructura terciaria;* se estabiliza mediante varios tipos de interacciones entre los grupos R (de aminoácidos distantes en la cadena proteica) que no participan en la estabilización de las estructuras secundarias, y por el nuevo enrollamiento quedan cercanos:

Enlaces de hidrógeno entre los grupos R

Por ejemplo, se pueden formar entre grupos HO (de L-serina o de L-treonina) con grupos COOH (de ácidos L-aspártico o L-glutámico), o con $CONH_2$ (de L-asparagina o L-glutamina).

Enlaces disulfuro S—S

Se forman entre los átomos de S de grupos sulfhidrilo de dos residuos de L-cisteína (su grupo R es CH_2SH), estableciendo un enlace covalente.

"Enlaces salinos"

Son interacciones electrostáticas entre cationes y aniones. Por ejemplo pueden establecerse entre un grupo H_3N^+ de L-Lys y un grupo COO^- de Asp o Glu.

Interacciones hidrofóbicas

Son fuerzas de van der Waals que se ejercen entre grupos R no polares, próximos. Se trata de interacciones muy débiles; pero existe gran cantidad de ellas, lo que las vuelve importantes.

Enlaces de hidrógeno entre los grupos R y el agua

Se forman entre el agua del medio y cualquiera de los grupos mencionados para el caso de los otros enlaces de H.

La estructura terciaria de las proteínas es la conformación que se origina y estabiliza por las interacciones entre los grupos característicos de residuos de aminoácidos, generalmente lejanos, en la cadena polipeptídica.

En general, las cadenas suelen plegarse de manera que no haya moléculas de agua en el interior, en donde quedan principalmente residuos hidrofóbicos (no polares). La superficie (que sí puede estar en contacto con moléculas de agua) contiene principalmente los grupos hidrofílicos y los ionizables.

En algunos casos puede suceder que algunas proteínas estén compuestas por varias subunidades (es decir varias moléculas, cada una con su estructura terciaria), que no se unen covalentemente entre ellas, sino que ajustan mutuamente sus formas; conformando un tipo de estructura denominada *estructura cuaternaria*. Las subunidades que la forman se estabilizan principalmente entre sí mediante interacciones hidrofóbicas.

La estructura cuaternaria no siempre se presenta en las proteínas. Consiste en la conformación tridimensional producida por la asociación de varias cadenas proteicas, que tiene lugar sin que exista ningún enlace covalente entre ellas.

Constituye un ejemplo la hemoglobina de la sangre, que está formada por cuatro cadenas polipeptídicas, subunidades de la proteína llamada *globina*, a cada una de las cuales se une un grupo hemo.

Clasificación de las proteínas

Las proteínas pueden clasificarse según diferentes criterios: en base a su *composición*, según su *conformación tridimensional* (es decir según la

geometría de su estructura terciaria y/o cuaternaria), o de acuerdo a la *función* que cumplen estas moléculas en el organismo.

1) Según su composición

Aquellas proteínas que al hidrolizarse producen únicamente aminoácidos, son consideradas *proteínas simples* u *homoproteínas*. También existen otras proteínas que, al hidrolizarse, generan otros componentes que no son aminoácidos, por lo que se las llama *proteínas conjugadas* o *heteroproteínas*.

Las principales clases de *proteínas simples* son:

Albúminas

Son solubles en agua, en medio neutro. Generalmente son proteínas de peso molecular relativamente bajo. Por ejemplo, la albúmina de la clara del huevo. También existen albúminas de origen vegetal.

Globulinas

Son solubles en soluciones salinas y casi insolubles en agua. Por ejemplo la β-lactoglobulina de la leche, y la actina y la miosina de los músculos de animales.

Glutelinas

Son solubles en medios ácidos muy diluidos y muy insolubles en medios neutros. Pueden encontrarse en cereales, por ejemplos la glutenina en el trigo.

Prolaminas

Son insolubles en agua, pero solubles en etanol diluido (entre 50 y 90%). Las prolaminas contienen prolina y ácido glutámico en importante proporción, y se encuentran en cereales, por ejemplo la gliadina en el trigo.

Histonas

Se trata de proteínas básicas de bajo peso molecular (11.000-12.000 D), definidas por su alto contenido (20% aproximadamente) de los aminoácidos básicos lisina y arginina. Se encuentran en el núcleo celular, donde forman junto con el ADN la *cromatina*.

La parte *no proteica* de una *proteína conjugada*, es denominada *grupo prostético*; puede ser tanto orgánica como inorgánica, y da lugar a una subclasificación *dentro de las proteínas conjugadas*, en función de la naturaleza del grupo prostético; así, existen entre otras:

Fosfoproteínas

Este es un grupo importante de proteínas. Tienen *fosfatos* como grupo prostético, que se enlazan a los grupos HO de la serina y la treonina. Un ejemplo es la caseína (de leche). También la yema del huevo tiene fosfoproteínas.

Lipoproteínas

Son combinaciones de lípidos y proteínas (el grupo prostético es un *lípido*). Son emulsificantes. Se encuentran lipoproteínas en la leche y en la yema del huevo.

Nucleoproteínas

Su grupo prostético es un *ácido nucleico*. Este tipo de proteínas se encuentra en el núcleo celular. Ejemplo típico son las histonas, que están asociadas con las hebras de cromatina. O las *protaminas,* que son pequeñas *apoproteínas* globulares ricas en Lys y Arg, con un fuerte carácter básico y de bajo peso molecular (4.000 – 8.000 D).

Glicoproteínas

Su grupo prostético es un *hidrato de carbono*. Las más comunes son las mucoproteínas, que tornan viscosos la saliva y otros fluidos corporales.

Habitualmente su contenido de carbohidratos es bajo. Sin embargo, existen glicoproteínas que tienen entre 8 y 20% de hidratos de carbono, como la *ovomucina*, mucoproteína de la clara del huevo.

Cromoproteínas

Se trata de proteínas con un grupo prostético coloreado. Existen muchos compuestos proteicos de este tipo incluyendo la hemoglobina, la mioglobina y las flavoproteínas.

Cuando una proteína conjugada está asociada a su grupo prostético, se denomina *holoproteína*; y cuando está sin éste, es una *apoproteína*.

2) Según su conformación

La orientación tridimensional que adquieren los diferentes grupos que posee una molécula proteica (su estructura terciaria), permite diferenciar entre dos clases diferentes de proteínas:

Proteínas fibrosas o *escleroproteínas*:

Forman largos filamentos de proteínas, de forma cilíndrica, constituídos por cadenas polipeptídicas alineadas en forma paralela. Este tipo de alineación puede producir dos estructuras diferentes: *Fibras que se trenzan sobre sí mismas* en grupos de varios haces formando una "macrofibra", como en el caso del *colágeno* de los tendones o la *α-queratina* del pelo, pezuñas y cuernos; o bien la *formación de láminas* como en el caso de la *fibroína* de las sedas naturales. Las proteínas fibrosas poseen una alta resistencia al corte, por lo que son los principales soportes estructurales de los tejidos animales; son insolubles en agua y en soluciones salinas diluidas y en general, más resistentes a los factores que *desnaturalizan* proteínas, así como a la hidrólisis enzimática.

Proteínas globulares:

Están compuestas por cadenas polipeptídicas que se enrollan sobre sí mismas en formas intrincadas, como un ovillo. El resultado es una macroestructura de forma esferoide. La mayoría de estas proteínas son “solubles” en agua (forman soluciones coloidales) y por lo general en el organismo vivo desempeñan funciones de transporte o catálisis.

3) Según su función

Existe gran variedad de funciones que las proteínas pueden cumplir en un organismo, por lo tanto mencionaremos, entre otros, los siguientes tipos de proteínas:

Catalíticas: Las *enzimas* son proteínas cuya función es catalizar las reacciones bioquímicas. Las enzimas (que se nombran teniendo en cuenta: el sustrato sobre el que actúan, o la reacción que catalizan, etc. y agregando la terminación “asa”), pertenecen al grupo de las proteínas globulares y muchas de ellas son proteínas conjugadas. Poseen un poder catalítico extraordinario, pues en las condiciones ideales son capaces de aumentar la velocidad de una reacción, al menos un millón de veces. Su función catalítica suele ser específica para una reacción determinada, por poseer un sitio en el que, por volumen y geometría, solo pueden intervenir los sustratos de la reacción que logra catalizar (ej.: ureasa, hidrolasa, acilasa, etc.).
Algunos ejemplos de hidrolasas: La *pepsina* segregada en el estómago, que comienza la hidrólisis de las proteínas ingeridas, a pH 2-3, formando péptidos.
La *tripsina,* formada en el páncreas y secretada en el duodeno (pH 8), donde hidroliza péptidos específicamente en enlaces peptídicos cuyo carbonilo pertenezca a los aminoácidos más básicos: lisina y arginina.
La *quimotripsina,* que también participa en la hidrólisis de péptidos en el duodeno, reconociendo y catalizando hidrólisis específicas de enlaces

peptídicos en que el carbonilo pertenezca a aminoácidos aromáticos: fenilalanina, tirosina, triptófano.

La *carboxipeptidasa*, que hidroliza específicamente el enlace peptídico del aminoácido carboxilo-terminal.

Proteínas de transporte y almacenamiento:

Muchas moléculas específicas e iones necesarios para el funcionamiento de un organismo son transportados y/o almacenados por proteínas específicas. Por ejemplo, durante la respiración la hemoglobina transporta el oxígeno y una porción del dióxido de carbono desde y hacia los pulmones, respectivamente. Las *apolipoproteínas* transportan los triglicéridos y el colesterol. En la membrana mitocondrial se encuentra una serie de proteínas que transportan electrones hasta el oxígeno en el proceso de respiración aeróbica, la ferritina almacena hierro y la mioglobina, oxígeno.

Proteínas de movimiento coordinado:

Tienen la capacidad de modificar su estructura en relación con cambios en el ambiente electroquímico que las rodea y producir el efecto de una contracción muscular. El músculo está compuesto por una variedad de proteínas fibrosas (entre ellas la *actina* y la *miosina*).

Proteínas estructurales o de soporte:

Las proteínas fibrosas como el colágeno y las α-queratinas constituyen la estructura de muchos tejidos de soporte del organismo animal, como los tendones y –en parte– los huesos.

Anticuerpos:

Son proteínas altamente específicas que tienen la capacidad de reconocer sustancias extrañas tales como los virus, las bacterias y las células de otros organismos, y contribuyen a dirigir la respuesta inmune para cada tipo de cuerpo extraño que encuentran.

Proteínas receptoras:

Son proteínas que participan en la recepción de señales hormonales y de impulsos nerviosos, como la rodopsina presente en los bastoncillos de la retina, en el ojo.

Hormonas:

*S*on proteínas y péptidos que participan en la regulación de procesos metabólicos (por ejemplo la *insulina*, formada por 51 aminoácidos, producida en el páncreas; que interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, particularmente los hidratos de carbono).

Neuropéptidos:

Moléculas que actúan sobre neuronas (por ejemplo las *endorfinas*, que inhiben el dolor)**.**

Proteínas reguladoras, ribosomas:

Los ribosomas son complejos macromoleculares de proteínas y ácido ribonucleico, ARN. Se encargan de la síntesis de proteínas, a partir de la información genética que les llega del ADN, transcripta en forma de ARN mensajero (ARNm). Intervienen en la decodificación de la información celular y en la transmisión de la información genética. Se unen al ARN y toman parte en la traducción. Pueden intervenir en la activación o en la inhibición de la expresión de genes; en este caso se unen al ADN.

Proteínas vegetales

La mayor parte del contenido proteico del trigo (cerca del 80%) corresponde al *gluten*, que está compuesto por dos proteínas, la *glutenina* y la *gliadina*. El gluten se encuentra también en otros cereales, como cebada, avena y centeno.

El gluten es el responsable de la elasticidad de la masa de harina, permitiendo que el pan logre volumen y consistencia adecuada mediante el amasado, la fermentación y el posterior horneado.

La glutenina del trigo, pertenece al grupo de las *glutelinas*. Las glutelinas son solubles en medios ácidos muy diluidos, y muy insolubles en medios neutros. Pueden encontrarse en cereales, por ejemplos la glutenina, y la *orizenina* en el arroz.

La gliadina del trigo forma parte del grupo de las *prolaminas*. Estas son insolubles en agua, pero solubles en etanol diluido (entre 50 y 90%). Las prolaminas constituyen un grupo de proteínas vegetales que se caracterizan por contener prolina y ácido glutámico en importante proporción. Son glucoproteínas. Se encuentran en los cereales, recibiendo diversos nombres según el cereal: *gliadina* en el trigo, *zeína* en el maíz, *hordeína* en la cebada, *cecalina* en el centeno.
Junto con la glutenina, están asociadas a una de las patologías alimenticias más importantes, la celiaquía o enfermedad celíaca.

*Las albúminas s*on solubles en agua, en medio neutro. Su peso molecular es relativamente bajo. Son ejemplos la *leucosina* de los cereales y la *legumelina* en algunas legumbres.

Las globulinas son solubles en soluciones salinas y casi insolubles en agua. Un ejemplo es la *glicinina* de los porotos de soja.

Entre otras proteínas de origen vegetal, La *ricina* es una de las toxinas más potentes conocidas, la cual se extrae de las semillas de *Ricinus communis*. Pertenece a la clase de *proteínas inactivadoras de ribosomas*, las cuales paralizan la síntesis de proteínas.

Reacciones de las proteínas

Reacción del Biuret

Para el caso de las proteínas y los polipéptidos, el color del complejo formado varía según la cantidad de enlaces peptídicos que posee la cadena polipeptídica. Para el caso de una proteína el color es violeta, y para las peptonas es rojo-morado. Como existe una relación directa entre la intensidad del color y la concentración de las proteínas, este ensayo puede aprovecharse para cuantificarlas.

Reacciones de identificación de los aminoácidos extremos

Hidrólisis con carboxipeptidasa

Esta enzima cataliza la hidrólisis de la unión peptídica del aminoácido que se encuentra en el carbono terminal. Si se la deja reaccionar durante algún tiempo, además de aparecer en la solución el último aminoácido, aparecen el anteúltimo, el antepenúltimo, etc. debido a que, a su turno, han sido el extremo C-terminal.

Reactivo de Sanger

Este reactivo es el 2,4-dinitrofluorobenceno. Se acopla reaccionando con el aminoácido N-terminal, y de esta manera lo marca para poder reconocerlo; pero para eso, después se debe hidrolizar totalmente la proteína, perdiéndose la información estructural del resto de la cadena polipeptídica.

Reactivo de Edman

Se trata de un compuesto, el isotiocianato de fenilo Ph–N=C=S, que separa e identifica el aminoácido N-terminal formando con el mismo un compuesto cíclico caracerístico, dejando por otra parte el resto de la cadena polipeptídica

íntegra, por lo que puede aplicarse esta reacción repetidas veces. Se han identificado de esta manera hasta unos 50 aminoácidos sucesivos, desde el extremo N-terminal, pertenecientes a la misma proteína.

Propiedades de las proteínas

Fenómenos de solubilización e insolubilización

La solubilidad de las proteínas globulares depende de cuatro factores importantes:

Acidez

Cada proteína tiene un punto isoeléctrico (es decir el valor de pH al cual la carga neta de la macromolécula es cero); en ese pH no se producen repulsiones eléctricas entre moléculas vecinas, por lo que se favorece la asociación que conduce a la precipitación de la proteína. A un pH diferente al del punto isoeléctrico, las repulsiones entre las moléculas impiden su precipitación.

Concentración salina

La solubilidad de una proteína depende de la concentración de sales disueltas, aumentando cuando las concentraciones son bajas, y disminuyendo cuando la concentración de sales es alta. Debido a que se trata de una interacción netamente electrostática, el efecto es más acusado para sales de cationes divalentes que para sales de cationes monovalentes.

Solvente

Cuando se agrega un solvente orgánico neutro, miscible con el agua (por ej. alcohol etílico, acetona) a una solución acuosa de proteínas, disminuye la solubilidad de la mayoría de las proteínas, que tienden a insolubilizarse. La causa de esto es la menor solvatación por agua de las moléculas de proteína.

Temperatura

Al aumentar la temperatura entre 0 y 40 ^{o}C, la mayor parte de las proteínas experimenta un aumento de su solubilidad en agua. Por encima de dicho valor las moléculas comienzan a desnaturalizarse, insolubilizándose, si el pH de la solución se halla próximo a la neutralidad.

Desnaturalización

Cuando se somete a una proteína a la acción de ciertos agentes que modifican su organización estructural (es decir sus estructuras secundaria, terciaria y si posee, cuaternaria) se alteran sus propiedades físicas, químicas y biológicas naturales, y se dice que las proteínas se desnaturalizan. Eso significa que si bien se modifica la organización espacial de la molécula, los aminoácidos que la constituyen continúan unidos con igual secuencia (*la estructura primaria se mantiene*), por lo que se sigue considerando a la molécula una proteína, aunque con propiedades diferentes. *La desnaturalización no involucra pérdida de la estructura primaria*; para que ello ocurra debe producirse una hidrólisis de las uniones peptídicas (recuérdese que se trata de funciones amida, que como se vio en capítulos anteriores son hidrolizables).

La pérdida de estructura varía según el agente desnaturalizante, resultando una transformación que puede ser reversible o irreversible (que es el caso más común). Entre los agentes desnaturalizantes más comunes están: el *calor*, los *ácidos*, los *álcalis*, el agregado de *solventes* miscibles con agua, el agregado de soluciones concentradas de *electrolitos* (en todos los casos se pierde o modifica alguna de las interacciones que estabilizan la organización estructural). Ejemplos de desnaturalización irreversible son: la cocción de un huevo; o la coagulación de las proteínas de pescado, al agregarles jugo de limón; o bien, la esterilización por medio de luz ultravioleta de alta energía (“luz germicida”). También los metales pesados desnaturalizan proteínas, ya que forman complejos insolubles con ellas.

El caso más común de *desnaturalización reversible* es el agregado de un electrolito como el $(NH_4)_2SO_4$, ¡que puede formar soluciones al 60%! La proteína entonces precipita, insoluble, y puede separarse del líquido por centrifugación. La *renaturalización* se produce al agregar agua a la proteína.

.

CAPITULO 17

Carbohidratos

Los carbohidratos, también llamados *glúcidos* o *hidratos de carbono*, constituyen otro de los grupos de sustancias de gran importancia biológica. Son *metabolitos primarios* biosintetizados por los vegetales verdes mediante las reacciones de *fotosíntesis*, que en forma global se pueden considerar como el proceso, catalizado por la clorofila, en que a partir de agua, CO_2 y luz, se genera en primer lugar glucosa, que es a continuación transformada en compuestos orgánicos de mediana a gran complejidad.

$$6\ CO_2 + 6\ H_2O \xrightarrow{\text{luz blanca, clorofila}} C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2$$

Los carbohidratos constituyen una importante fuente de energía (4 kcal/g) para organismos animales fitófagos u omnívoros; y constituyen una reserva energética en los vegetales, y también en los animales.
Los carbohidratos no tienen una diversidad de estructuras tan marcada como los lípidos. Sin embargo, como incluyen moléculas de diferentes tamaños, comenzaremos su estudio con una definición abarcativa y su clasificación.

Definición y clasificación

Los hidratos de carbono pueden definirse como *polihidroxialdehidos* y *polihidroxicetonas*, o compuestos que por hidrólisis los producen.
Son compuestos ternarios (C, H y O) sólidos ópticamente activos, solubles en agua. Los de moléculas más pequeñas responden a una fórmula molecular $C_nH_{2n}O_n$, en tanto los más complejos presentan una levemente diferente,

.

$C_nH_{2m}O_m$, donde los números m y n son distintos. Si atendemos a la definición, vemos que la química de estos compuestos está determinada por las propiedades de los aldehídos, las cetonas, los alcoholes, o la combinación de los grupos carbonílicos con los alcoholes, es decir los hemiacetales y los acetales, hemicetales y cetales. En la fórmula molecular de estos compuestos se observa el doble de átomos de hidrógeno respecto a los de oxígeno, de allí provienen los nombres más antiguos “hidratos de carbono” o “carbohidratos”.

Además, se diferencian en el tamaño molecular. Por esto se clasifican en *monosacáridos* (que no son hidrolizables), *oligosacáridos* (son hidrolizables a monosacáridos; el prefijo *oligo* significa ‘poco’, o ‘pocos’ en referencia a la cantidad de unidades de monosacárido que los forman), y *polisacáridos* (también hidrolizables a monosacáridos).

Inicialmente estudiaremos los monosacáridos, para luego extender y aplicar este conocimiento al estudio de los oligosacáridos y polisacáridos.

Monosacáridos

El grupo de los monosacáridos es el de moléculas más sencillas, un conjunto de glúcidos no hidrolizables que también suelen llamarse azúcares simples. En su gran mayoría son compuestos sólidos, ópticamente activos, muy solubles en agua. En todos los casos estos compuestos poseen un nombre definido con la terminación “osa”. Se clasifican en *aldosas* y *cetosas* según involucren una función aldehído o cetona. Además se clasifican en función del número de átomos de carbono que poseen sus moléculas, en *triosas, tetrosas, pentosas, hexosas*, etc.

Ambas clasificaciones, aplicadas al mismo tiempo, nos permiten reconocer *aldopentosas*, *aldohexosas*, *cetohexosas*, etc.

Para representar la estructura de un monosacárido se suelen utilizar las fórmulas de proyección en el plano, o de Fischer, indicando mediante los símbolos D- o L-, la configuración *de la molécula completa* (rever en el Cap. 4).

.

Aldopentosa Aldohexosa Cetohexosa

En general, los monosacáridos tienen varios carbonos quirales; el ejemplo más clásico es el del 2,3,4,5,6-pentahidroxihexanal, que al poseer cuatro carbonos quirales, implica 16 isómeros ópticos posibles. De ellos, el más importante es la D-glucosa, ya que es el compuesto orgánico más abundante (libre o combinado) sobre el planeta.

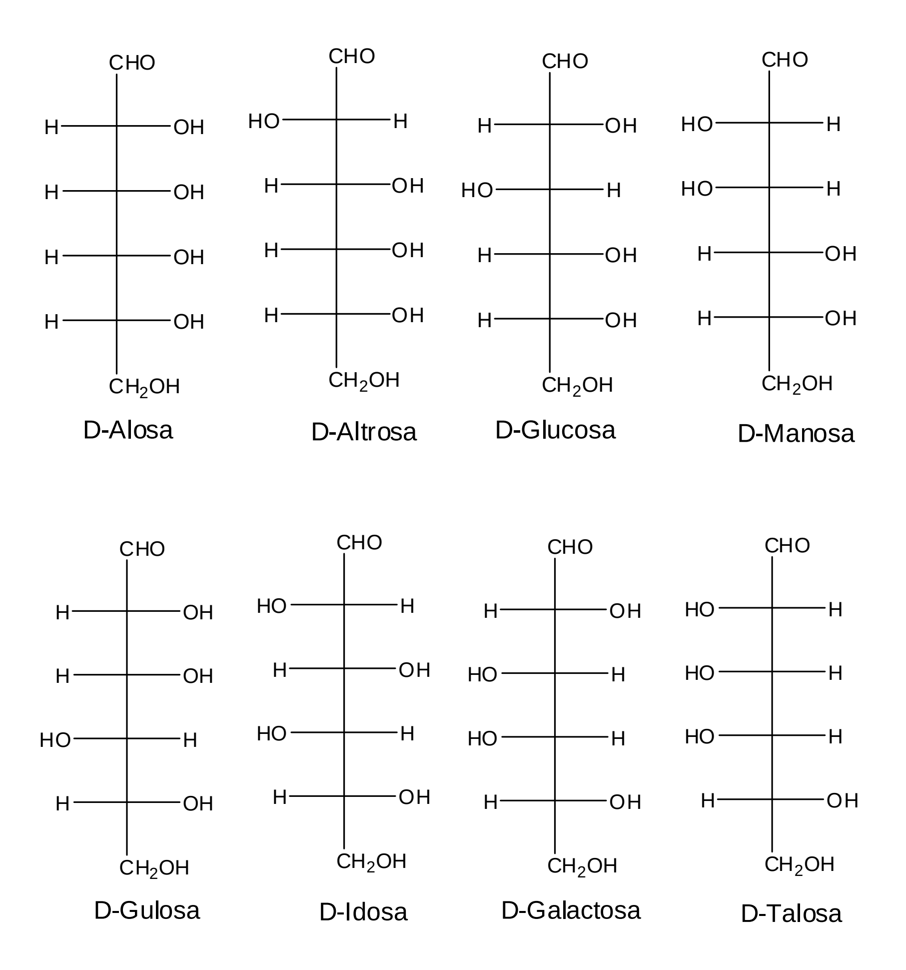


Figura 49. Aldohexosas pertenecientes a la serie D-.

.

Las 8 aldohexosas pertenecientes a la serie D- están representadas en la Figura 49. *Cada una de ellas tiene un enantiómero, que es el correspondiente monosacárido de configuración L-*. Así, la L-glucosa es e*nantiómera* de la D-glucosa, la L-galactosa lo es de la D-galactosa, etc.

Epímeros

Al observar las estructuras de la Figura 49 podemos comprobar que varios pares de aldosas difieren en la configuración de un carbono asimétrico. Por ejemplo, D-alosa – D-altrosa (difieren en el C2), D-alosa – D-glucosa (en C3), D-glucosa – D-manosa (en C2), D-glucosa – D-galactosa (en C4)… etc. A las aldosas de estos pares les denominamos *epímeros.*

Epímeros: diastereosómeros que difieren en la configuración de **un** C quiral.

D-Galactosa	D-Glucosa	D-Manosa
CHO	CHO	CHO
H—C—OH	H—C—OH	HO—C—H
HO—C—H	HO—C—H	HO—C—H
HO—C—H	H—C—OH	H—C—OH
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH

↖ ↗ epímeros en C4 ↖ ↗ epímeros en C2

Las estructuras vistas hasta aquí fueron propuestas por Emil Fischer a fines del siglo XIX. Fischer descubrió la fenilhidrazina y estudió sus propiedades, y como resultado de ellas, los compuestos que este reactivo forma con los carbohidratos. Con pocas herramientas químicas y mucho razonamiento y lucidez propuso las estructuras de la Figura 49, que se consideraron válidas durante los primeros años del siglo XX, hasta que se conoció que la D-glucosa, cristalizada a partir de una solución en alcohol-agua tiene P.F. 146°C y una

rotación óptica específica $[\alpha]_D$ +112° (que al transcurrir el tiempo disminuye, estabilizándose en $[\alpha]_D$ +52,7°). Y que la misma D-glucosa, pero cristalizada de ácido acético, tiene P.F. 153°C y $[\alpha]_D$ +18,7° (que con el tiempo aumenta, estabilizándose también en $[\alpha]_D$ +52,7°).

Entonces, ¡evidentemente hay dos D-glucosas!

Estructuras cíclicas hemiacetálicas y hemicetálicas

El estudio de las propiedades físicas y químicas de los monosacáridos mostró que existen como moléculas cíclicas debido a la formación de hemiacetales (o hemicetales) entre la función carbonílica y alguno de los grupos hidroxilo. Fueron sistematizadas por Walter N. Haworth y se nombran por analogía con los compuestos heterocíclicos oxigenados de cinco átomos (furano) o seis átomos (pirano): *furanosas* (cinco átomos) o *piranosas* (seis átomos en el anillo).

Conformación correspondiente a la estructura de Fischer

Analicemos la estructura de Fischer de la D-glucosa: Como todos los grupos unidos verticalmente están orientados hacia atrás, si observáramos la estructura de Fischer, pero desde la izquierda, sobre el plano del papel, veríamos que, a partir de un carbono, por ejemplo el C3, el C2 y el C4 están a su izquierda; y C1 – C5, más aun a la izquierda respecto de C2 o C4; y el C6, aun más. A la derecha se presenta el esqueleto como lo vería el observador.

.

En la conformación correspondiente a la fórmula de proyección según Fischer, la cadena carbonada se curva sobre sí misma. El C1 queda muy cerca de C4, C5 y C6. Por lo tanto, *es fácil la formación de hemiacetales* entre el grupo aldehído y los grupos OH de *C4 y C5*, ya que se pueden formar anillos muy estables, de 5 o 6 átomos respectivamente.

Estructuras de Haworth a partir de estructuras de Fischer: Anómeros

Si en la estructura de Fischer de la D-glucosa orientamos al HO-5 para acercarlo al C1 "por detrás del papel" mediante un número par de cambios de grupos en el C5, entonces ambos grupos, aldehído y alcohol reaccionan para formar la función hemiacetal, en la cual aparece *un nuevo C quiral*, el C1, que contiene un hidroxilo *diferente a los otros* de la molécula y puede tomar las dos configuraciones.
Finalmente al "volcar" la proyección hacia la derecha, se obtiene la estructura de Haworth, de *piranosa*.

dos cambios

ciclación

D-glucosa

α

β

Entonces, *existen dos D-glucosas:* la que posee el HO-1 orientado hacia abajo en la estructura de Haworth (es la posición α) y la que lo tiene orientado hacia arriba (en la posición β). Ambas, se nombran como "α-D-glucopiranosa" y "β-D-glucopiranosa" respectivamente.

.

El sufijo “osa” significa que el hidroxilo hemiacetálico está presente, intacto.

Ambas D-glucopiranosas difieren en la configuración de su C hemiacetálico *únicamente*, y constituyen otra clase de diastereoisómeros llamados *anómeros*. El C1 también se llama “carbono anomérico”, y el HO-1, “hidroxilo anomérico”.

Las *aldofuranosas*, por ejemplo

se construyen de manera similar, pero ciclando el carbonilo con el HO-4:

α

β

α-D-glucofuranosa

β-D-glucofuranosa

Son ANÓMEROS

Las *cetosas* tienen su grupo carbonilo en C2; en general se encuentran como furanosas (*cetofuranosas*). En la página siguiente encontramos la ciclación de una cetohexosa (la D-fructosa) a la estructura de cetofuranosa. En sus anómeros, el C1 puede estar en diferente ubicación, de acuerdo a la del HO-1.

.

D-fructosa

α-D-fructofuranosa β-D-fructofuranosa

Son ANÓMEROS

Fórmulas conformacionales

De igual manera que la molécula del ciclohexano no es plana, sino que está plegada debido a los ángulos de enlace de los carbonos sp^3, y sus conformaciones más estables son *silla*, las *piranosas* también toman conformación silla. De las dos sillas posibles, la que tiene más sustituyentes *ecuatoriales*, especialmente el C6 (CH_2OH), es más estable. Veámoslas:

La conformación preferencial de las *furanosas*, similarmente al ciclopentano, tiene la forma de un sobre semiabierto en el que los cuatro átomos de C del anillo están en el mismo plano, y el O está fuera de él:

.

Principales propiedades químicas

Mutarrotación

Hemos mencionado que existen dos D-glucosas: α-D-glucopiranosa, P.F. 146°C, $[\alpha]_D$ +112° (en solución acuosa) y cuyo valor cambia en forma continua al transcurrir el tiempo*, hasta estabilizarse en 52,7°*, y β-D-glucopiranosa, P.F. 153°, $[\alpha]_D$ +18,7°, valor que cambia con el tiempo *hasta estabilizarse también en 52,7°*.

Cuando un monosacárido, por ejemplo α-D-glucopiranosa, se encuentra disuelto en agua, se establece un equilibrio entre la forma cíclica y la de cadena abierta (Figura 50). Como resultado, el compuesto abierto puede volver a ciclarse (por eso se habla de equilibrio), aunque en este caso las posibilidades son dos: o se vuelve a formar el compuesto cíclico del que se partió, o en su lugar puede formarse su anómero. De esta manera, ocurre un cambio en la rotación óptica de la solución, pues se parte de un compuesto con un valor específico y con el correr del tiempo ese valor se va modificando porque se forman moléculas del anómero. A dicho cambio en la rotación específica se lo conoce como *mutarrotación*; se produce debido al siguiente mecanismo de la interconversión de los anómeros:

α-D-glucopiranosa

β-D-glucopiranosa

Figura 50. Equilibrios involucrados en la mutarrotación de D-glucopiranosas.

.

Se puede reconocer un azúcar que puede mutarrotar, porque posee su hidroxilo anomérico intacto.

Reacción de Molisch

Esta reacción se utiliza para el reconocimiento experimental de los carbohidratos. Se fundamenta en que, en medio ácido fuerte, una aldohexosa se deshidrata formando *hidroximetilfurfural*:

CHO
H—OH
HO—H
H—OH
H—OH
CH_2OH

→ HO-H_2C–(furano, O)–CHO + 3 H_2O

hidroximetilfurfural

En presencia del ácido, el hidroximetilfurfural forma compuestos de condensación con moléculas de fenol o naftol, coloreados en tonos de violeta.

Formación de oximas y osazonas

Hemos visto que los aldehídos y cetonas reaccionan con nucleófilos nitrogenados, como se ha analizado en el Capítulo 13. Los reactivos correspondientes (hidroxilamina HO-NH_2, y fenilhidracina H_2N-NHPh) participan en reacciones de adición-eliminación, formando respectivamente *oximas* y *fenilhidrazonas* (recordemos que Ph representa un grupo fenilo -C_6H_5). Sin embargo, las fenilhidrazonas de las aldosas y cetosas (Figura 51) son solubles en agua, por lo que quedan en solución, expuestas a un exceso del reactivo (fenilhidracina).

Inicialmente, la función alcohol (secundario en las aldosas, primario en las cetosas) que se encuentra vecina al primer resto de fenilhidracina (=N–NH-Ph)

en la molécula de fenilhidrazona, es oxidada por otra molécula de fenilhidracina, formándose un carbonilo. Éste reacciona inmediatamente con una tercera molécula del reactivo, formando un producto insoluble, cristalino, denominado *osazona*.

oxima de D-glucosa

osazona de D-glucosa

Figura 51. Formación de la *oxima* y la *osazona* de la D-glucosa.

Si atendemos a las estructuras de la D-glucosa, la D-manosa y la D-fructosa, podemos comprobar que en los tres monosacáridos la configuración de C3, C4 y C5 es la misma. Por lo tanto, como en la formación de las osazonas el C2 pierde su quiralidad al tomar una hibridación sp^2, las osazonas de los tres monosacáridos *tienen igual estructura*.

Acción de los álcalis (NaOH, KOH)

Los álcalis producen sobre los monosacáridos, equilibrios tautoméricos. Consideradas como tautómeros, tanto las aldosas como las cetosas son diferentes formas *ceto* (repasar *tautomería* en los Capítulos 4 y 13).

.

En presencia de una base, se ponen en equilibrio con una misma forma enólica que tiene dos hidroxilos en los átomos de C del enlace doble, por lo que se denomina *"endiol"*. El endiol involucra *dos enoles*, uno con el hidroxilo en C1, y el otro con el hidroxilo en C2. Ambos participan en equilibrios, según puede observarse en la Figura 52:

Figura 52. Equilibrios tautoméricos causados por una base.

Por lo tanto, si se coloca un monosacárido puro en medio alcalino, formará una mezcla de compuestos.

Oxidación de aldosas

Las aldosas pueden oxidarse tanto en medio ácido como en medio alcalino. Las oxidaciones más importantes en medio ácido, tienen lugar con *agua de bromo* (el oxidante es el Br_2, que se encuentra disuelto en agua, es un oxidante relativamente suave), y con *ácido nítrico* en caliente (es un oxidante moderado):

.

Con agua de bromo, se oxida la función aldehído formando un ácido monocarboxílico que se denomina genéricamente *"ácido aldónico"* (en la Figura 53, ácido D-glucónico).

Con ácido nítrico se oxidan *ambas funciones alcohol primario*, generando un ácido dicarboxílico polihidroxilado, denominado *"ácido aldárico"* (en la Figura 53, ácido D-glucárico).

Por otra parte, las oxidaciones en medio alcalino producen aniones de los ácidos aldónicos.

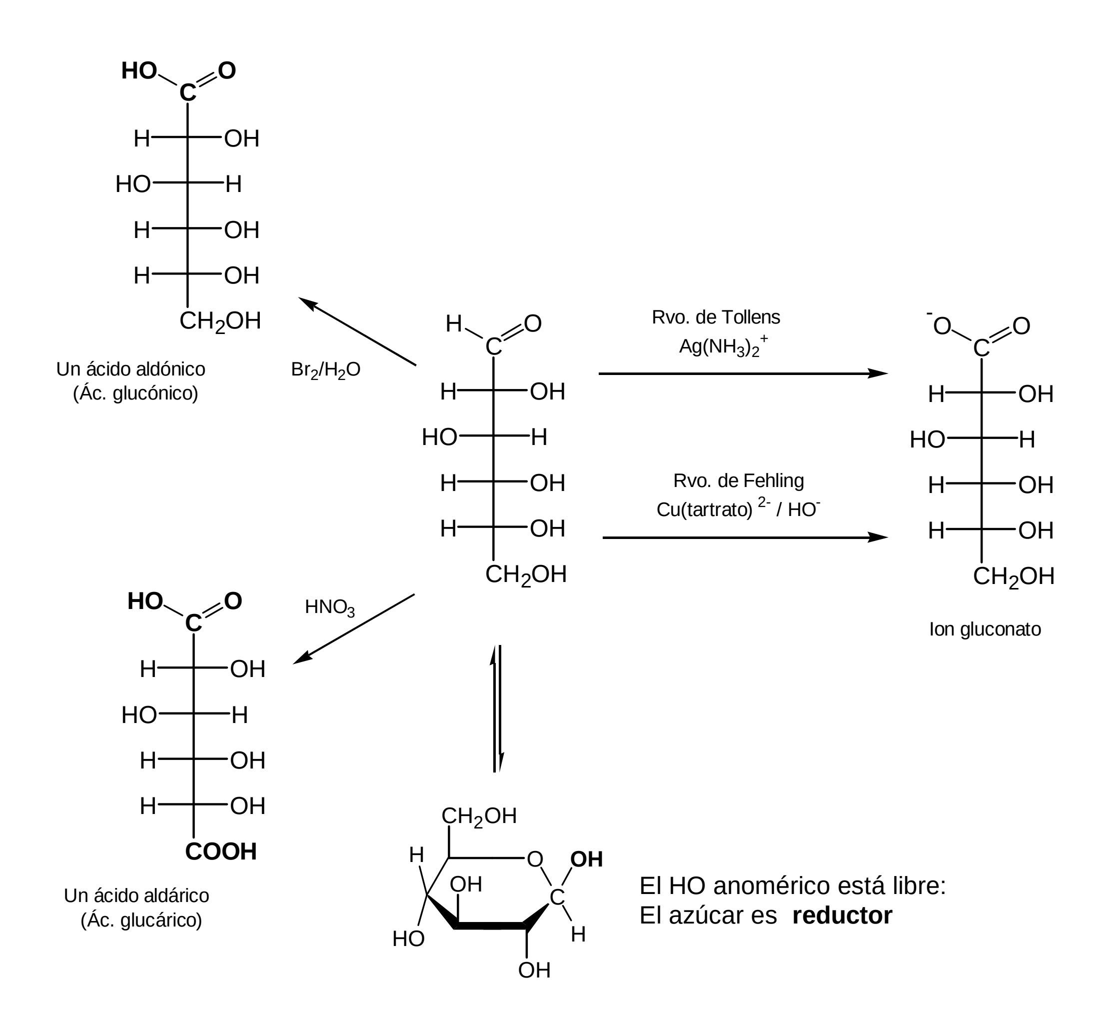


Figura 53, Principales reacciones de oxidación de aldosas

Los azúcares que son oxidados por los reactivos de Fehling o de Tollens, se denominan *azúcares reductores.* En estos ensayos, cuando el carbohidrato reduce a los reactivos mencionados, se puede apreciar la formación de óxido cuproso de color rojo oscuro, o de un espejo de plata, respectivamente.

.

Además, mencionaremos también por su importancia los *ácidos urónicos,* o *aldurónicos*, de los cuales el principal es el D-glucurónico. Estos ácidos tienen el grupo carboxilo en el C6. Las estructuras del ácido glucurónico son:

CHO
H—OH
HO—H
H—OH
H—OH
COOH

Oxidación de cetosas

En solución alcalina, se oxidan con iones Ag^{+} y Cu^{+2}. Estos iones en medio alcalino forman hidróxidos insolubles, por lo que se usan en forma de complejos: $Ag(NH_3)_2^{+}$ (reactivo de Tollens) y $Cu(tartrato)_2^{-2}$ (reactivo de Fehling).

Br$_2$/H$_2$O
Rvo. de Tollens $Ag(NH_3)_2^{+}$
Rvo. de Fehling $Cu(tartrato)_2^{2-}$ / HO^{-}
D-fructosa
Ion gluconato
(+ ion manonato)

La fructosa también es un azúcar reductor. En realidad, en el medio alcalino la cetosa se isomeriza como hemos visto antes, equilibrándose con aldosas. Éstas son las que rápidamente reaccionan. El enlace sinuoso del esquema significa: a) *que no se especifica la configuración del C*, o b) *que se está hablando de los dos isómeros posibles* (es este caso).

.

Se puede reconocer un azúcar reductor, porque tiene su hidroxilo anomérico intacto.

β-D-glucopiranosa β-D-galactopiranosa β-D-fructofuranosa

Ejemplos de monosacáridos reductores

Reducción

Es una reacción sencilla, que ocurre mediante un reductor moderado como el borohidruro de sodio, $NaBH_4$. Las funciones aldehído o cetona de las aldosas o cetosas, son reducidas a las correspondientes funciones alcohólicas. Así se generan polioles cuyo nombre genérico es *“itoles”.*

$NaBH_4$

D-glucosa

D-glucitol
o sorbitol

Los itoles derivados de aldosas son los *alditoles*. Entre ellos son de interés el glucitol (comúnmente llamado *sorbitol* debido a que también se obtiene por reducción de la L-sorbosa) y el *xilitol*.

El sorbitol, así como otros itoles y polioles, tiene sabor dulce. Los alditoles no se metabolizan rápidamente, por lo cual son excretados prácticamente intactos;

por estos motivos, y adicionalmente por su reducido costo, se utiliza sorbitol como edulcorante no calórico.

El xilitol (derivado de la D-xilosa, una aldopentosa) es usado en la fabricación de chicles y pastas dentales para la prevención de las caries.

Alargamiento de cadena: Reacción de Kiliani-Fischer

Consiste principalmente en la reacción de adición nucleofílica de un ion cianuro al grupo carbonilo de un glúcido (repasar las adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo en el Capítulo 13). Como resultado se obtienen las correspondientes *cianhidrinas*. Estos compuestos tienen un carbono más en su cadena que el glúcido original, y además, su C2 es quiral (antes era el C1 del glúcido). El grupo *nitrilo* que se generó se debe hidrolizar, y luego la función ácida debe ser reducida (varias etapas de reacción) a aldehído para formar las nuevas aldosas: dos epímeros de (n+1) átomos de carbono. En el ejemplo, a partir de la aldopentosa *D-arabinosa* se obtiene una mezcla de *D-glucosa* y *D-manosa.*

Formación de glicósidos

Como ocurriría con cualquier hemiacetal o hemicetal, los monosacáridos pueden reaccionar con alcoholes (en presencia de un ácido como catalizador) para formar los *dos* acetales o cetales anómeros. Se forman ambos porque al protonarse el hemiacetal en el HO anomérico elimina agua, formando un catión que en el C anomérico es sp^2 (es plano).

El metanol (nucleófilo) puede atacar al C1 por cualquiera de sus caras generando ambos acetales (o cetales) epiméricos, que se denominan *glicósidos.* El enlace C–O no cíclico del acetal o cetal se llama *enlace glicosídico.* Un enlace glicosídico que a partir del C anomérico está orientado del mismo lado del anillo que el C6 ("hacia arriba"), se designa como β. Si lo está en sentido contrario ("hacia abajo"), entonces es α.

CH_3OH, H^+

Una D-glucopiranosa

β-D-glucopiranósido de metilo

α-D-glucopiranósido de metilo

Formación de glicósidos a partir de un monosacárido y un alcohol

Los glicósidos *no tienen* el hidroxilo anomérico intacto: *NO son reductores.*

En la estructura de los glicósidos reconocemos dos partes: la *aglicona*, que es

glicona

aglicona

.

la porción que no deriva de un hidrato de carbono, y la *glicona*, que justamente es la porción de hidrato de carbono que forma parte de un acetal.
Al construir el nombre de un glicósido, se usa el sufijo *"ósido"* que denota que el hidroxilo anomérico está comprometido, formando un enlace glicosídico con la aglicona.

Ejemplos de glicósidos sencillos

Existe una amplia variedad de glicósidos naturales. Son glicósidos los colorantes más comunes de las flores, cuya estructura estudiaremos en el capítulo 18 ("Compuestos heterocíclicos naturales"); y también lo son la *salicina*, un β-glucósido que otorga a la corteza del sauce blanco (*Salix alba*) su actividad febrífuga. Existe una similaridad entre las estructuras de la salicina y de la aspirina (ácido acetilsalicílico o 2-acetoxibenzoico):

Salicina | Alcohol salicílico | Aspirina

Al ingerir una infusión con salicina, en el estómago (pH 2) ésta se hidroliza originando glucosa y alcohol salicílico, que es el principio activo en la salicina. La aspirina también se hidroliza (es un éster) pero lo hace enzimáticamente, en el hígado, tejidos y sangre, originando el anión salicilato.

Otro ejemplo de glicósido sencillo es la *arbutina*, que está presente en la mayoría de los vegetales que ennegrecen sus hojas senescentes, por ejemplo algunas variedades de peral.

.

hidrólisis ácida o enzimática

arbutina

hidroquinona

Cuando la hoja muere, una reacción de hidrólisis enzimática remanente libera un fenol fácilmente oxidable, la *hidroquinona*. Al oxidarse, ésta forma complejos de color muy oscuro que confieren a las hojas su coloración característica.

Oligosacáridos

La reacción de formación de acetales o cetales resulta clave para la biosíntesis de los hidratos de carbono superiores. El grupo hidroxilo hemiacetálico de una molécula de un glúcido puede reaccionar con un hidroxilo alcohólico de una segunda molécula para formar un acetal, manteniendo unidas ambas estructuras mediante el enlace glicosídico.

Los oligosacáridos son hidratos de carbono hidrolizables, formados por entre 2 y 8 unidades de monosacárido. De acuerdo al número de unidades, se clasifican como disacáridos, trisacáridos, tetrasacáridos, etc. Por ejemplo, podemos considerar la formación de un disacárido, produciéndose una molécula de agua (y el enlace glicosídico), a partir del hidroxilo anomérico de la unidad de monosacárido de la izquierda y de un hidroxilo alcohólico de la unidad ubicada a la derecha:

.

Los oligosacáridos pueden ser también reductores o no reductores, según tengan el hidroxilo anomérico intacto, o combinado en un enlace glicosídico, respectivamente.

Si el oligosacárido (disacárido) tiene el hidroxilo anomérico intacto y está disuelto en agua, el hemiacetal puede mutarrotar, y estará en equilibrio con una pequeña concentración de la estructura de cadena abierta, que es la que interviene en la reacción redox con el complejo de Cu (II) o con el de Ag (I). En consecuencia será reductor.
Los oligosacáridos más importantes son algunos disacáridos y pocos trisacáridos.

Disacáridos

Como se vio, estos compuestos están constituidos por dos unidades de monosacárido unidas por un enlace glicosídico. En el caso de participar la glucosa *con su hidroxilo anomérico*, el enlace se denomina específicamente *"glucosídico"*. Existe un gran número de disacáridos, de los cuales los más conocidos son la *maltosa*, la *celobiosa*, la *lactosa* y la *sacarosa*.

Maltosa

La maltosa es un disacárido reductor, ópticamente activo, que mutarrota en solución acuosa y que con fenilhidracina forma una osazona. Cuando la maltosa es hidrolizada en medio ácido, forma únicamente D-glucosa. También puede ser hidrolizada mediante la enzima *maltasa,* que es una *α-glucosidasa* (hidroliza enlaces glucosídicos α). Cuando se intenta su hidrólisis enzimática utilizando una *β-glucosidasa* como la *emulsina*, no se observa ninguna reacción. La ubicación del enlace glicosídico de la maltosa se conoció a partir de realizar la metilación de todos sus hidroxilos libres, e hidrolizar luego el compuesto obtenido: se obtuvieron *2,3,4,6-tetrametil-D-glucopiranosa* (con sólo

.

el hidroxilo anomérico libre) y *2,3,6-trimetil-D-glucopiranosa* (con, además, el HO-4 libre). Por lo tanto se estableció el enlace glucosídico α, entre el C1 de la primera unidad de D-glucosa y el C4 de la segunda. Se define este enlace glucosídico como α (1 → 4)

La estructura de la maltosa es:

Para formar el nombre se considera que de ambos anillos el más importante es el que tiene el HO anomérico. El otro, se considera un sustituyente. En la estructura de arriba, vemos que el "sustituyente" α-D-glucopiranosilo se presenta unido al O del C4 de la D-glucopiranosa (de la derecha). Podemos expresar esa unión de la misma forma que cuando decimos " 3-metilpentano":

"4-O-(α-D-glucopiranosil)-α-D-glucopiranosa"

Notemos que la 4-O-(α-D-glucopiranosil)-α-D-glucopiranosa tiene un anómero:

4-O-(α-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa

Celobiosa

La celobiosa también es un disacárido reductor, ópticamente activo, que mutarrota en solución acuosa y que con fenilhidracina forma una osazona. Cuando la celobiosa es hidrolizada en medio ácido, forma únicamente D-glucosa, y también puede ser hidrolizada mediante la *emulsina,* pero no por la

.

maltasa. La ubicación de su enlace glucosídico se estableció procediendo de la misma forma que con la maltosa. ¡Se obtuvieron los mismos compuestos! Por lo tanto se estableció el enlace glucosídico β, entre el C1 de la primera unidad de D-glucosa y el C4 de la segunda: β(1→4)

La estructura de la celobiosa es:

4-O-(β-D-glucopiranosil)-α-D-glucopiranosa

Esta molécula presenta la segunda unidad de D-glucopiranosa girada 180º con respecto a la primera, para conservar el ángulo de enlace normal para el O glicosídico. Por eso el hidroxilo anomérico está orientado hacia arriba, pero se trata del anómero α.

Lactosa

Es el carbohidrato presente en la leche de todos los mamíferos.

Es un disacárido reductor, ópticamente activo, que mutarrota en solución acuosa y que con fenilhidracina forma una osazona. Cuando la lactosa es hidrolizada en medio ácido, forma iguales cantidades de D-glucosa y de D-galactosa. También puede ser hidrolizada mediante una enzima *β-glicosidasa*. La ubicación de su enlace glicosídico se investigó en la forma explicada en los casos anteriores, obteniéndose *2,3,4,6-tetrametil-D-galactopiranosa* (con sólo el hidroxilo anomérico libre) y *2,3,6-trimetil-D-glucopiranosa* (con, además, el HO-4 libre). Se estableció entonces el enlace *galactosídico* β, entre el C1 de la unidad de D-galactopiranosa y el C4 de la unidad de D-glucopiranosa: β(1→4)

.

La molécula de lactosa también presenta la segunda unidad (glucosa) girada 180º respecto de la primera (galactosa). La estructura de la lactosa es:

4-O-(β-D-galactopiranosil)-α-D-glucopiranosa

Sacarosa

Es el azúcar común, que se obtiene industrialmente a partir de la caña de azúcar (*Saccharum oficinarum*) o de la remolacha azucarera (*Beta vulgaris*).
La sacarosa es un disacárido *no reductor*, ópticamente activo, que *no mutarrota* en solución acuosa y que con fenilhidracina *no forma osazona*. Cuando la sacarosa es hidrolizada en medio ácido, forma iguales cantidades de D-glucosa y D-fructosa, y también puede ser hidrolizada mediante la enzima *invertasa*. La ubicación de su enlace glicosídico se investigó procediendo como en los casos vistos. Se obtuvieron *2,3,4,6-tetrametil-D-glucopiranosa* (con el hidroxilo anomérico libre) y *1,3,4,6-tetrametil-D-fructofuranosa* (con sólo el hidroxilo anomérico libre), por lo cual se estableció el enlace *glucosídico* α, desde el C1 (hemiacetálico) de la unidad de D-glucopiranosa al C2 (hemicetálico) de la unidad de D-fructofuranosa: α(1→2)
La segunda unidad (fructosa) está girada 180º. La estructura de la sacarosa es:

α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido

.

Se comercializan millones de toneladas anuales de sacarosa, en todo el planeta, siendo el edulcorante más ampliamente utilizado. La sacarosa no solamente se usa como tal, sino que también se emplea como edulcorante la sacarosa hidrolizada (es el “azúcar invertido”, así llamado debido a que la sacarosa, que es dextrógira, con $[\alpha]_D$ +66,5°, al hidrolizarse se vuelve levógira debido a la presencia de D-fructosa, de $[\alpha]_D$ -92,4°, valor que predomina sobre el de la D-glucosa, $[\alpha]_D$ +52,7°).

Como la sacarosa no mutarrota, todas las moléculas presentes en sus soluciones son iguales, lo que le da facilidad para cristalizar. Esta propiedad es muy importante para su refinación, ya que por eso este proceso es relativamente sencillo. Pero resulta indeseable cuando la sacarosa se utiliza como edulcorante en confituras, porque en relativamente poco tiempo cristaliza. En cambio, el azúcar invertido, que es una mezcla de diferentes moléculas (α- y β-glucopiranosas y α- y β-fructofuranosas principalmente), tiende a formar jarabes (soluciones concentradas viscosas) que no cristalizan fácilmente.

Polisacáridos

La posibilidad de uniones entre monosacáridos no se agota en ocho unidades; pues al existir libre una función hemiacetal, podrá unirse a una nueva unidad. Esto da lugar a la existencia de entidades mayores, conocidas como *polisacáridos.*

Los polisacáridos *son carbohidratos de alto peso molecular, constituidos por un elevado número de unidades de monosacáridos*. Las mismas están unidas mediante enlaces glicosídicos, formando cadenas que además de largas pueden ser bastante complejas. La función biológica de los polisacáridos es variada. El almidón, el glucógeno y la inulina constituyen reservas energéticas para animales o vegetales, y la celulosa y la quitina son materiales estructurales. Los mucílagos y las gomas son polisacáridos cuya función no está completamente establecida.

.

Los polisacáridos difieren entre sí en sus estructuras, así como en sus monosacáridos componentes. A los polisacáridos que están constituidos por unidades de monosacárido idénticas se les denomina *homopolisacáridos* (almidón, glucógeno, celulosa, quitina, etc). A aquellos constituidos por más de un monosacárido se los denomina *heteropolisacáridos* (hemicelulosas, inulina, ácido hialurónico, peptidoglucanos, gomas, mucílagos, etc).

De todos ellos, resultan destacables por su importancia el almidón, el glucógeno y la celulosa.

Almidón

El almidón cumple la función de reserva energética en las plantas, y constituye una fuente de energía para los organismos animales que pueden hidrolizarlo. Los almidones comerciales se obtienen de semillas o tubérculos, como maíz, arroz, trigo, papa, mandioca, batata, etc. Se encuentran almacenados en las células formando corpúsculos llamados gránulos, principalmente en semillas y tubérculos. Al tratarse de un homopolisacárido su hidrólisis total sólo produce glucosa; en etapas intermedias, se obtienen sucesivamente fragmentos moleculares cada vez más cortos denominados *dextrinas* (amilodextrina, eritrodextrina, acrodextrina), finalizando en *maltosa* si la hidrólisis es catalizada por una *enzima β-amilasa* (este tipo de enzima reconoce e hidroliza el anteúltimo enlace α-glucosídico desde el extremo reductor, liberando maltosa; las α-amilasas también hidrolizan enlaces α-glucosídicos, pero al azar; en ambos casos se trata de enzimas 1,4-α-glucosidasas; la hidrólisis en los puntos de ramificación de cadenas es producida por enzimas 1,6-α-glucosidasas). O finalizando en *glucosa*, si la hidrólisis es catalizada por un ácido fuerte.

Las moléculas de almidón de las diversas fuentes naturales son polímeros de unidades de α-D-glucopiranosa, unidas por enlaces glucosídicos alfa. Por tal motivo, para aprovechar su energía, el organismo debe tener la capacidad de

.

producir enzimas amilasas que catalicen su hidrólisis. Los humanos las tenemos en la saliva y además en el páncreas. La *amilasa salivar* (una 1,4-α-glucosidasa) tiene la función de hidrolizar la mayor parte de los enlaces glucosídicos α de los alimentos *amiláceos* (que contienen almidón), para lo cual es necesario realizar una buena masticación e insalivación de los alimentos. La *amilasa pancreática*, 1,4-α-glucosidasa de la secreción del páncreas, es introducida en la porción inicial del intestino delgado donde completa la hidrólisis de los almidones a maltosa. Esta, antes de su absorción en la pared intestinal, es hidrolizada a su vez a glucosa por otras enzimas 1,4-α-glucosidasas.

Si bien el almidón está formado por cadenas de unidades de α-D-glucopiranosa, se considera que la unidad que se repite en la estructura, es la maltosa.

El almidón está constituido por dos fracciones, llamadas *amilosa* y *amilopectina.* Ambas subunidades están compuestas por α-D-glucosa, por lo que difieren sólo en su estructura.

La *amilosa* es un polisacárido dispersable en agua, constituye alrededor de 20 a 25% del almidón; está formada por la unión de unidades de D-glucopiranosa (Figura 54) mediante enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ en largas cadenas de entre 200 y 2.500 unidades, con pesos moleculares de entre 32.000 Daltons (Da) y 500.000 Da. Las cadenas de amilosa se estabilizan adquiriendo una conformación de hélice dextrógira (alfa-hélice) con *seis unidades de glucosa* por cada vuelta. Los grupos hidroxilo se dirigen hacia el exterior de la hélice, y en su interior hay sólo átomos de H, por lo que este interior es lipófilo, y puede por ejemplo acomodar moléculas de I_2, para formar un complejo (cuya solución es de color azul oscuro) con el iodo. La formación del complejo –y la observación del color– suele usarse para reconocer tanto el iodo, como el almidón.

.

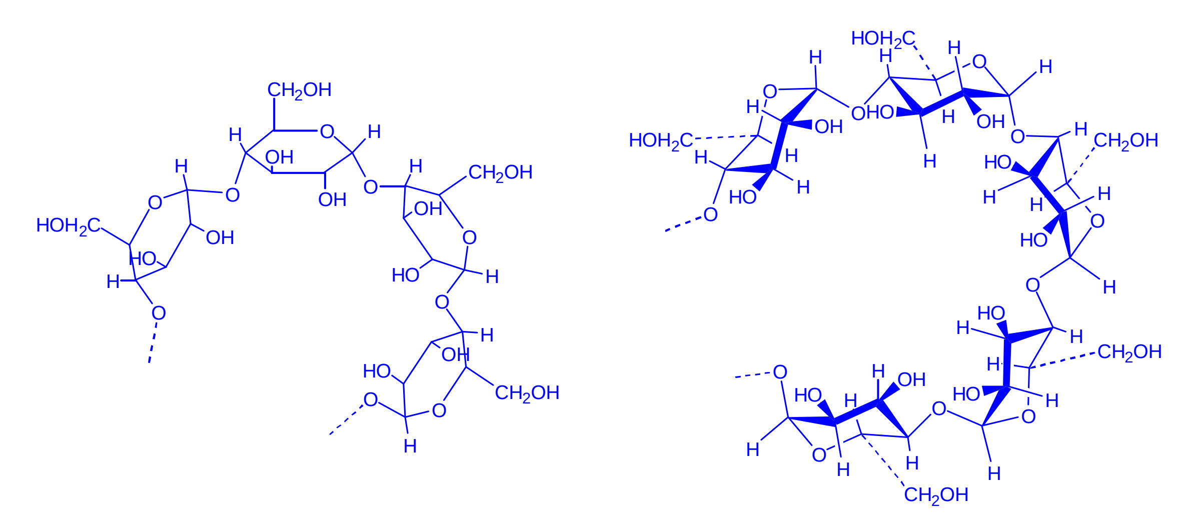


Figura 54. Representaciones parciales de la estructura de la amilosa

La amilosa no forma soluciones verdaderas en agua, sino coloidales; forma micelas. La suspensión en poca cantidad de agua es conocida como *engrudo de almidón*.

La *amilopectina*, a diferencia de la amilosa, consta de moléculas ramificadas, más compactas, en las cuales las ramificaciones están unidas a un "tronco" central, similar al de amilosa (Figura 55). Las experiencias de metilación e hidrólisis, llevadas a cabo sobre algunas muestras de amilosa, mostraron la existencia de hasta un 4% de unidades correspondientes a extremos reductores de cadenas, y otro tanto de unidades de glucosa que constituyen puntos de ramificación. Dado que se tuvieron 4 unidades reductoras por cada 100 unidades (el "4%"), entonces hay en promedio una unidad extremo de cadena (y también una de ramificación) por cada 25 unidades. Las medidas de peso molecular, dieron resultados de entre alrededor de 1.000.000 Da y 400.000.000 Da (unas 6.000 a 1.250.000 unidades de D-glucosa) por lo cual, vemos que *la amilopectina es una molécula muy grande y ramificada,* en la cual *las ramas están formadas por cadenas de 20 a 25 unidades de D-glucosa, unidas por enlaces glucosídicos* α(1→4). Cada rama está insertada en la cadena central, mediante un enlace glucosídico α(1→6)*.* La amilopectina constituye entre 75-80% de los almidones comerciales.

Figura 55. Representaciones parciales de la estructura de la amilopectina.
En color rojo se representa el enlace glucosídico $\alpha(1\rightarrow6)$.

Glucógeno

Este polisacárido de reserva de los animales no constituye gránulos, sino que se distribuye en el citoplasma y también en el hígado. En parte es soluble en agua, y en parte está enlazado a proteínas. La metilación e hidrólisis indican una unidad terminal cada 10 a 12 unidades de D-glucosa; sus pesos moleculares están en el intervalo de 3.000.000 Da hasta 100.000.000 Da. El glucógeno es más ramificado que la amilopectina, aun siendo su estructura similar.

Celulosa

Forma las membranas celulares de las plantas superiores. Constituye alrededor del 10% del peso de hojas, secas; o aproximadamente el 50% de las partes leñosas de las plantas, y el 98% (o más) del algodón. Las moléculas son muy grandes y prácticamente no ramificadas (pesos moleculares de entre

.

1.000.000 Da y 2.000.000 Da; es decir entre 6.000 y 12.000 unidades de D-glucopiranosa).

Las moléculas de este homopolisacárido lineal presentan enlaces glucosídicos β(1→4), con las unidades de glucopiranosa alternadas (Figura 56), una en posición "normal" y la otra girada longitudinalmente 180º, lo que permite conservar el ángulo de enlace del O en el enlace glucosídico:

(a)

(b)

Figura 56. Representación parcial de la estructura de celulosa. (a) Según Haworth. (b) Conformacional, mostrando la formación de algunos de los enlaces de H intercatenarios. La fracción de cadena representada en azul (de 3 unidades) se encuentra más próxima al observador que la de color negro.

La celulosa es insoluble en agua y en alcoholes, a pesar de tener cinco átomos de O por cada seis C; lo cual se debe a los múltiples fuertes enlaces de hidrógeno intercatenarios (Figura 56) entre las moléculas de celulosa, en los que participan todos los grupos hidroxilo. En consecuencia las moléculas se organizan paralelamente formando *fibras.* De esta manera puede explicarse además su alta resistencia a la *tracción*: mientras las fibras de algodón presentan un valor promedio de 5,5 Ton/cm^2, un acero corriente tiene un valor de 4,6 Ton/cm^2. En cuanto a la longitud de fibras, es muy variada; la madera

.

presenta fibras de entre 0,2 y 5 mm; el algodón, entre 1 y 5 cm; y el cáñamo, yute, lino, etc. mayores a 20 cm.

La gran longitud de sus cadenas determina que exista una muy reducida cantidad de extremos reductores, por eso la celulosa no es un glúcido reductor. Su hidrólisis parcial produce en parte celobiosa, y la hidrólisis total forma D-glucosa; por lo que puede ser considerada como un polímero de β-D-glucopiranosa.

Los humanos, así como otros animales, no poseemos las enzimas necesarias para hidrolizar enlaces glucosídicos β-(1→4), por lo que no podemos liberar y asimilar la glucosa de la celulosa. Los rumiantes, otros herbívoros y las termitas, sin embargo, establecen una *simbiosis* con microorganismos metanógenos que tienen en su aparato digestivo, que biosintetizan la enzima *celulasa,* la cual cataliza la hidrólisis de los enlaces glucosídicos β-(1→4).

CAPÍTULO 18

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NATURALES

Hemos realizado una primera aproximación a este tema, estudiando algunas moléculas sencillas en el Capítulo 9. En el presente procuraremos aplicar los conocimientos logrados, al estudio de otros ejemplos de estructura más compleja, de importancia porque forman parte de gran cantidad de compuestos naturales. Conoceremos las estructuras de las llamadas bases púricas y bases pirimídicas, y la de los ácidos nucleicos que ellas forman, el ADN y el ARN. Además estudiaremos qué son y qué estructura tienen, y qué rol desempeñan en los vegetales que los contienen, los alcaloides, los principales tipos de flavonoides, los taninos y las ligninas; y los ácidos húmicos y fúlvicos, que se originan en la descomposición de material vegetal, y están presentes en el humus.

Hemos mencionado antes que la gran mayoría de las moléculas de importancia biológica contiene un heterociclo en alguna porción de su estructura, como los hidratos de carbono, los aminoácidos triptofano y prolina presentes en las proteínas, y los ácidos nucleicos; los alcaloides (algunos miles de compuestos); los flavonoides y compuestos relacionados, la mayoría de los antibióticos, las clorofilas y otras moléculas similares, y una gran cantidad de *fitoalexinas* (compuestos que las plantas biosintetizan para defenderse como respuesta a una agresión externa, o a una infección por hongos, etc.), numerosas micotoxinas, etc.

En la primera parte del estudio de los compuestos orgánicos, que llevamos a cabo luego de presentar los hidrocarburos, hemos abordado la estructura y propiedades de algunos compuestos heterocíclicos aromáticos, de cinco y de seis átomos en el anillo. Teniendo esos conocimientos como base, veamos ahora algunos más complejos.

Compuestos heterocíclicos aromáticos con varios heteroátomos

A partir de los conceptos que hemos incorporado antes, completemos la situación introduciendo algún heteroátomo más. Consideremos primero un *heterociclo de seis átomos, que tenga dos N*. Existen tres posibilidades de isomería, de las cuales la más relevante para nosotros es la que tiene los N en *posiciones relativas 1,3*. Este compuesto se llama **pirimidina**:

N
N

Al existir más de un heteroátomo, la numeración se asigna a partir del más importante –si fueran diferentes– teniendo en cuenta el orden de prioridades que comienza en el grupo VI y sigue por el V de la Tabla Periódica:

O > S > N

Como vemos, ambos N de la *pirimidina* son análogos al de la piridina, por lo tanto esperaremos que la pirimidina tenga propiedades (físicas y químicas) similares a las de la piridina.

La pirimidina también es una **base**, dado que en cada uno de los N tiene un par de electrones no compartidos, que no intervienen en la resonancia:

N N + H^+ ⟶ + N H N + H^+ ⟶ + N H +N H

Además, en la representación del híbrido de resonancia de la piridina (Capítulo 9, Figura 3), vimos que la carga parcial δ+ se deslocaliza en las posiciones 2, 4 y 6 respecto del N. Trasladando esta situación a ambos N de la pirimidina, podremos comprobar que *la posición 2 respecto de un N, es al mismo tiempo 2 (o 4) respecto del otro*, por lo cual las cargas parciales deslocalizadas por

ambos N concurren sobre los mismos C. En consecuencia, la *pirimidina* tiene su anillo *mucho más desactivado* que la piridina *para una Sustitución Electrofílica Aromática*, haciendo esta reacción virtualmente imposible; o bien, *mucho más activado* que la piridina *para una Sustitución Nucleofílica Aromática*.

Consideremos ahora un heterociclo de *cinco* átomos, con dos N. Existen varias posibilidades de isomería; en nuestro caso la más importante es la que tiene los dos N en posiciones relativas 1,3 y un átomo de H unido a uno de los átomos de N. Este compuesto se llama *imidazol*.

En el imidazol, uno de los N es análogo al de la piridina (N3) pero el otro (N1) lo es al del pirrol. Por lo tanto el imidazol *es una base (débil)*, donde el *N básico es el análogo al de piridina* (porque al igual que la piridina, este N3 tiene un par de electrones no compartidos en un orbital sp^2). En el N similar al de pirrol, los electrones no compartidos están involucrados en la resonancia, luego, *el N1 no puede ser un centro básico*. El catión que se forma al protonarse el N3, tiene distribuida la carga en la estructura, eficientemente.

Además el imidazol *es un ácido (débil)*: En su ionización forma un anión estable que deslocaliza la carga, como podemos ver a continuación:

Los C del imidazol no son todos igualmente reactivos para las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática: el C más activado es el C5 (intenta demostrarlo desarrollando las estructuras de resonancia de los intermedios posibles de la reacción).

Compuestos heterocíclicos aromáticos con anillos condensados

Otras moléculas heterocíclicas importantes, que tienen dos anillos condensados similarmente al naftaleno, son: la *quinolina*, la *isoquinolina*, el *indol* y la *purina* (Figura 57). Los tres primeros están presentes en compuestos naturales, como parte de las estructuras en tres clases de *alcaloides*: los *quinolínicos*, los *isoquinolínicos* y los *indólicos*, muchos de los cuales tienen importantes propiedades, y algunos tienen uso terapéutico. En general son fuertemente tóxicos para los organismos animales, constituyendo en algunos casos, potentes venenos.

La purina se encuentra en la estructura de dos compuestos básicos, presentes a su vez en los *ácidos nucleicos*, ADN y ARN. La purina está también relacionada con las estructuras de algunos alcaloides como la *cafeína*, y también con moléculas como el *ácido úrico*.

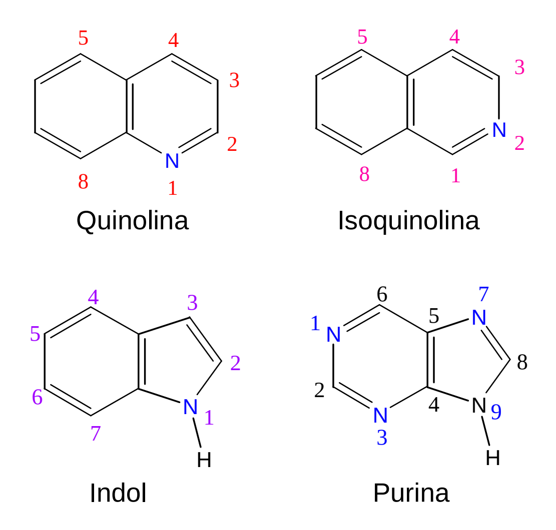


Figura 57. Estructuras de los heterociclos más importantes con anillos condensados

Otro compuesto heterocíclico más grande, que puede considerarse formado por cuatro anillos similares al de pirrol, unidos por carbonos, es la *porfina*. Este compuesto es el esqueleto de varias moléculas de importancia biológica llamadas *porfirinas*, como el *hemo* (donde los N coordinan un ión Fe^{+2}) que es el grupo prostético de la hemoglobina. La porfina también está presente en las clorofilas, por ejemplo en la *clorofila a*, involucrada en la fotosíntesis, en la cual los átomos de N coordinan un ión Mg^{+2}:

Porfina

Hemo

Clorofila a

La *clorofila a*, muy similarmente al hemo, tiene el núcleo de porfina sustituido por varios grupos; y además, una de las cadenas de ácido propanoico esterificada con una molécula de *fitol*, un *alcohol primario diterpénico acíclico*.

Ácidos nucleicos

Los *ácidos nucleicos* son macromoléculas que están presentes en el núcleo de toda célula viva. Se describen como *polinucleótidos*, porque su hidrólisis produce en primera instancia los *nucleótidos*, que a su vez pueden ser hidrolizados, obteniéndose para cada uno, ácido fosfórico y un *nucleósido*, compuesto cuya hidrólisis produce una *base nitrogenada* y una aldopentosa.

Las aldopentosas son dos: *β-D-ribofuranosa* y *2-desoxi-β-D-ribofuranosa* (comúnmente, “ribosa” y “2-desoxirribosa”. Sus átomos se numeran comenzando por el C anomérico y en sentido horario, usando números con primas al representar los nucleósidos o nucleótidos:

β-D-ribofuranosa   2-desoxi-β-D-ribofuranosa

Las bases nitrogenadas (Figura 58) son cinco: tres derivadas de pirimidina (“*bases pirimídicas*”) y dos derivadas de purina (“*bases púricas*”). Para su numeración se usan números sin primas. El átomo 1 es siempre uno de N.

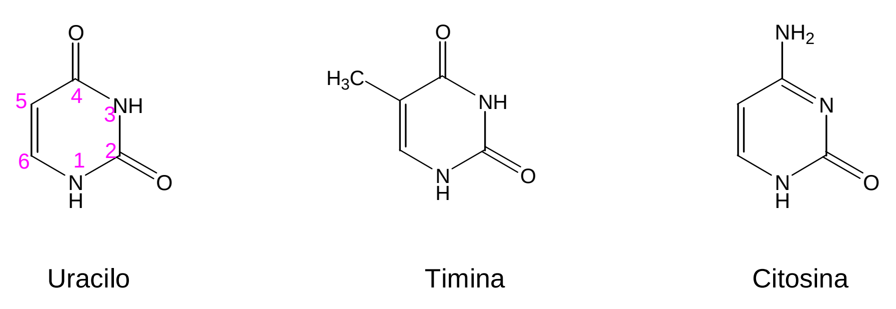


Figura 58 (a). Bases pirimídicas.

Adenina

Guanina

Figura 58 (b). Bases púricas.

Los *nucleósidos* son *N-glicósidos*; en estos compuestos las bases pirimídicas se unen al C anomérico de la ribosa o desoxirribosa mediante su N1; y las bases púricas lo hacen por su N9. Sus nombres se componen según la Tabla 16. Son ejemplos los siguientes

Adenosina

Desoxitimidina

Los *nucleótidos* son ésteres fosfóricos de los nucleósidos. Las funciones alcohol que se esterifican, son los hidroxilos de C3 o de C5 de la ribosa o desoxirribosa. Cada nucleótido puede contener una, dos o tres unidades de ácido fosfórico; por ejemplo en el ATP (trifosfato de adenosina, o adenosina trifosfato), que es una molécula altamente energética debido a la cantidad de enlaces P-O-P que contiene, hay tres unidades de ácido fosfórico, condensadas en forma de anhídrido:

El ATP tiene la función biológica de *fosforilar* nucleósidos, así como otras moléculas, durante por ejemplo las *biosíntesis* de nucleótidos, terpenos, etc. En las reacciones de fosforilación, que están catalizadas por enzimas fosforilasas, transfiere un grupo fosforilo, y queda como difosfato (ADP). Los nombres de los nucleótidos comunes se componen según la Tabla 16. Ejemplos:

Adenosina 5'-monofosfato

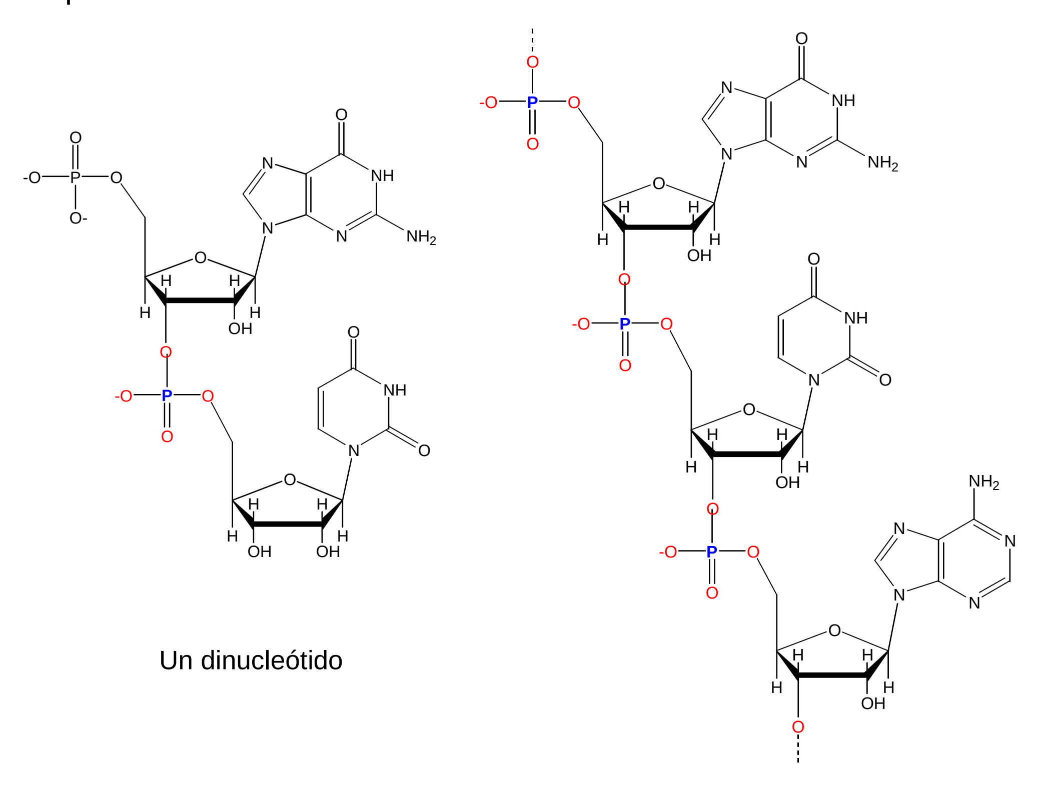
Desoxitimidina 5'-monofosfato

Base nitrogenada	Nucleósido	Nucleótido	Acrónimo
Uracilo	Uridina	Uridina 5'-monofosfato	UMP
Timina	Desoxitimidina	Desoxitimidina 5'-monofosfato	dTMP
Citosina	Citidina Desoxicitidina	Citidina 5'-monofosfato Desoxicitidina 5'-monofosfato	CMP dCMP
Adenina	Adenosina Desoxiadenosina	Adenosina 5'-monofosfato Desoxiadenosina 5'-monofosfato	AMP dAMP
Guanina	Guanosina Desoxiguanosina	Guanosina 5'-monofosfato Desoxiguanosina 5'-monofosfato	GMP dGMP

Tabla 16. Nombres de nucleósidos y nucleótidos (fosforilados en 5'-OH)

Los *dinucleótidos* se forman mediante una segunda esterificación de la unidad de ácido fosfórico de un nucleótido, con el HO-3' (o el HO-5') de la furanosa de otro nucleótido. La unidad de ácido fosfórico que formó dos funciones éster, constituye un *enlace fosfodiéster* (los átomos que forman los enlaces fosfodiéster se muestran en color en las estructuras siguientes). Los

polinucleótidos se forman análogamente, generando una larga cadena de unidades de nucleótidos unidas por enlaces fosfodiéster. Al pH fisiológico, los nucleótidos y polinucleótidos se encuentran como aniones, o polianiones respectivamente:



Un dinucleótido

Fragmento de la estructura de un polinucleótido

Los ácidos nucleicos pueden ser:

• *Ácido ribonucleico* (ARN), en que el hidrato de carbono es la ribosa y las bases nitrogenadas son uracilo (U), citosina (C), adenina (A) y guanina (G). En los organismos vivos el ARN desempeña diversas funciones. Por ejemplo, interviene en la biosíntesis de las proteínas, ya que el ADN utiliza al ARN para transferir información durante la biosíntesis. Existen ácidos ribonucleicos con diferentes funciones: de transferencia (ARNt), ribosómico (ARNr) y mensajero (ARNm).

• *Ácido desoxirribonucleico* (ADN), en el cual el hidrato de carbono es la desoxirribosa y las bases nitrogenadas son timina (T), citosina (C), adenina (A) y guanina (G). El ADN contiene las instrucciones usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos conocidos, y es responsable de

la transmisión de los caracteres hereditarios. El papel principal de la molécula de ADN es almacenar información a largo plazo, codificando la información genética. Contiene las instrucciones para biosintetizar las proteínas y las moléculas de ARN: Los segmentos de ADN que llevan esta información genética son los *genes.* En los organismos vivos, el ADN tiene una doble cadena de nucleótidos, en la que las dos cadenas (llamadas hebras) están unidas entre sí por enlaces de hidrógeno.

Como lo que distingue a un nucleótido de otro es la base nitrogenada, la secuencia de nucleótidos del ADN o del ARN se especifica nombrando sólo la secuencia de sus bases. Por ejemplo, para un ADN: *GCTAGATCGCAT...*

En ambos tipos de ácidos nucleicos, la estructura primaria corresponde a la secuencia de nucleótidos en el polinucleótido.

El ARN tiene además otros dos niveles estructurales, pero no los abordaremos en este curso de Química Orgánica. El ADN también presenta tres niveles estructurales; la estructura secundaria es de suma importancia, y está basada en la *complementariedad* de las bases pirimídicas y púricas. *Cada base pirimídica* es complementaria de *una base púrica*, según la cantidad de enlaces de hidrógeno que puedan establecer. Los puentes se establecen desde un heteroátomo con (al menos) un par de electrones no compartidos, hasta un átomo de H unido a otro heteroátomo. A mayor cantidad de enlaces de H formados, es mayor la estabilización del par de bases:

Adenina con Timina (el par se estabiliza formando dos enlaces de hidrógeno);

Guanina con Citosina (se estabilizan formando tres enlaces de hidrógeno).

Figura 59. Complementariedad de las bases púricas y pirimídicas.

Las dos hebras presentan pares de bases complementarias enfrentadas. Ambas cadenas se enrollan sobre sí mismas formando una doble hélice (Fig. 61). Este modelo estructural fue propuesto por J. Watson y F. Crick en 1953.

La estructura secundaria está dada por la *complementariedad de las hebras*, originada en el apareamiento de los sucesivos nucleótidos complementarios.

Los extremos de las hebras de ADN se denominan respectivamente extremo 5' ("cinco prima") y extremo 3' ("tres prima"); y en la doble hélice, la dirección de los nucleótidos en una hebra (3′ → 5′) es opuesta a la de la otra hebra (5′ → 3′).

Figura 60. Complementariedad de las bases en la doble hebra del ADN.

Esta organización de las hebras de ADN se denomina *antiparalela*; son cadenas paralelas, pero con direcciones opuestas.

Las moléculas de ADN pueden ser enormes. Por ejemplo, el cromosoma humano más largo, el cromosoma 1, tiene 220 millones de pares de bases.
La complementación de una base pirimídica con una púrica en todos los casos, asegura la regularidad de desarrollo de la doble hélice en cuanto a la distancia entre las hebras en toda la longitud de la molécula de ADN. En el ADN celular predomina la doble hélice del tipo B, en la cual las bases complementarias enfrentadas se sitúan casi perpendicularmente al eje de la hélice (Figura 61).

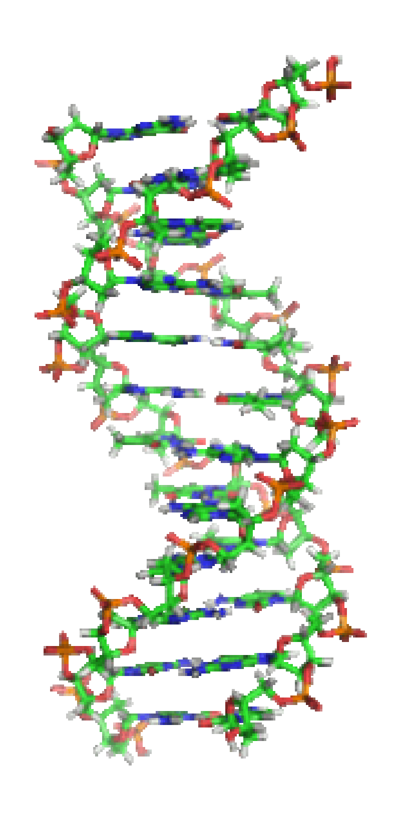


Figura 61. Doble hélice de ADN-B.

Una diferencia importante entre el ARN y el ADN es la presencia del grupo hidroxilo en el C2', que causa que los enlaces fosfodiéster del ARN sean más fáciles de hidrolizar (rápidamente en solución alcalina) que los del ADN; los del ADN son estables. La vida media del ARN es mucho más corta que la del ADN, unos minutos (para algunos ARN bacterianos) o unos días (ARNt humanos).

Alcaloides

Los alcaloides son productos naturales, *metabolitos secundarios* que *contienen nitrógeno en sus moléculas*. En general, son de origen vegetal, aunque también los producen algunas especies animales. En su gran mayoría son básicos pues son aminas, aunque también hay alcaloides neutros (que tienen el N integrando una función amida). Generalmente tienen el N como parte de un heterociclo, aunque también existen alcaloides que lo tienen en una porción acíclica (en este caso se conocen como *protoalcaloides*). Todos los alcaloides producen alguna respuesta fisiológica, aunque no necesariamente sobre un organismo animal superior. Numerosos alcaloides poseen en sus moléculas dos átomos de N.

En los vegetales los alcaloides se encuentran salificados con ácidos carboxílicos, tales como ácido gálico u otros ácidos similares, ácidos cinámicos, etc. Se biosintetizan en la raíz, o bien en las semillas en germinación. Desde la raíz se traslocan a otros órganos de las plantas.

Se cree que estos metabolitos secundarios cumplen funciones de protección contra los predadores fitófagos.

Existen dos grandes grupos de alcaloides, de acuerdo al tipo de átomo de N que contienen: los *alcaloides terciarios* (con N terciario) y los *alcaloides cuaternarios* (con N cuaternario, catiónico). Son todos compuestos polares, y como tales, solubles en solventes polares. Los alcaloides terciarios son insolubles en agua pero solubles en solventes orgánicos polares (por ejemplo cetonas o alcoholes de bajo peso molecular); los cuaternarios por el contrario, son solubles en agua y soluciones acuosas, pero insolubles en solventes poco polares, ya que son sales.

Los alcaloides pueden ser clasificados atendiendo a diferentes criterios:

- por su ***estructura química***,
- según un ***criterio biogenético*** (es decir, considerando a partir de qué molécula sencilla se forman en el organismo vivo),
- según un ***criterio taxonómico*** (alcaloides típicos de tal o cual familia, por ejemplo “alcaloides de Rutáceas” o “alcaloides de Solanáceas”, etc.).

La **clasificación por su estructura** permite reconocer una gran variedad de tipos de alcaloides. Sus esqueletos, si bien son variados, presentan generalmente sustitución que puede estar sobre el N o sobre algún anillo aromático de la estructura. Los grupos $–OCH_3$ (metoxilo), –OH, $–CH_3$ son frecuentemente encontrados como sustituyentes.

Presentamos ejemplos de las principales clases en la Tabla 17. Para cada una de las clases de la tabla, se conocen tanto alcaloides terciarios como cuaternarios. Están en pequeñas cantidades en sus fuentes naturales, alrededor del 1-2% en peso, del material vegetal secado. En contadas ocasiones estos compuestos se presentan en concentraciones mayores, por ejemplo la *nicotina* en el tabaco, o la *piperina* en la pimienta negra.

Tabla 17. Principales clases químicas de alcaloides.

Clases	Ejemplos	Nombres	Presentes en
Feniletilaminas (protoalcaloides)	H_3CO, H_3CO, OCH_3, NH_2	Mescalina	Géneros *Trichocereus, Lopophora* (cactáceas)
Piridínicos	H, N, N, CH_3	Nicotina	*Nicotiana tabacum* (tabaco)
Piperidínicos	O, O, N, O	Piperina	*Piper nigrum* (pimienta negra)
	N, H, H, CH_3	Coniina (neurotoxina)	*Conium maculatum* (cicuta)
Pirrolidínicos	N, CH_3, H, O, CH_3	Higrina	*Erythroxylon coca* (coca)

Quinolínicos	Quinina	*Cinchona officinalis* (árbol de la quina)
	Ribalina	*Balfourodendron riedelianum* (guatambú)
Isoquinolínicos	Papaverina	*Papaver somniferum* (adormidera) (una amapola)
	Morfina	*P. somniferum*
Indólicos	Ajmalicina	género *Rauwolfia*
Del tropano	Cocaína	*Erythroxylon coca*
De xantina	Cafeína	*Camellia sinensis* (té) *Ilex paraguariensis* (yerba mate) *Coffea arabica* (café)

Tabla 17 (cont.). Principales clases químicas de alcaloides.

De entre los ejemplos dados en la Tabla 17, la *mescalina*, extraída de cactáceas, es un protoalcaloide alucinógeno que ha sido encontrado en sitios paleontológicos americanos, que fueron fechados mediante el análisis de ^{14}C, con una antigüedad de al menos 5700 años. Esto sugiere un rol esencial en

rituales religiosos, y significaría posiblemente el empleo más antiguo de un alcaloide, del cual se haya encontrado algún rastro.

La *nicotina* es un potente veneno, soluble en agua, y se usa como insecticida, en general formulado como fumigante para invernáculos. Se encuentra en una concentración relativamente alta en las hojas de tabaco (alrededor de 5% en peso de planta secada, y entre 1 y 12% en peso de hojas secadas, según la variedad). En bajas concentraciones es estimulante. Es la droga más adictiva conocida.

La *piperina* es uno de los alcaloides neutros, tiene su átomo de N formando parte de una función amida. Está presente en especies del género *Piper*, de la familia de Piperáceas, principalmente en *Piper nigrum* y *P. longum*. La piperina se encuentra en los granos de pimienta negra (entre 5 y 7%), pudiendo obtenerse de las oleorresinas presentes en la cáscara del fruto, y en menor proporción en la semilla. La piperina da a estos granos su sabor muy picante. Tiene usos desde pesticidas hasta para tratamientos médicos. Estimula la capacidad natural del cuerpo de generar calor.

La *coniina* está presente en la cicuta (*C. maculatum*). Es una neurotoxina, bloquea el sistema nervioso periférico. Menos de 200 mg son fatales para humanos, causando parálisis respiratoria. Sócrates fue ejecutado con este veneno en el año 339 AC.

La *quinina*, alcaloide producido por el "árbol de la quina" o quino (*Cinchona officinalis*), y por otras especies del género *Cinchona*, es analgésica, antipalúdica y antimalárica. Tiene un sabor muy amargo; es usada en la formulación de las "aguas tónicas". La quinina se utiliza actualmente en el tratamiento de la malaria resistente. En 1638, la Condesa de Chinchón (esposa del Virrey de Perú) observó que los curanderos nativos la empleaban para tratar la fiebre, y describió las propiedades de la corteza de la quina. Linneo nombró el género en honor de esta condesa.

La *ribalina*, alcaloide furoquinolínico fenólico, se aisló, así como otros alcaloides relacionados, de la corteza de la especie maderable guatambú (*Balfourodendron riedelianum*), en la década de 1960, en un Laboratorio de la UNLP. Posteriormente se encontró en el leño de *B. riedelianum.*

La *papaverina*, si bien es biosintetizada por la amapola *Papaver somniferum*, difiere de los otros alcaloides de la misma planta en que no es narcótica ni produce toxicomanía. Es relajante de la musculatura lisa.

La *morfina* es un alcaloide isoquinolínico, potente *opiáceo* usado como enérgico analgésico, eficaz para aliviar dolores agudos aunque produce una intensa adicción. Su nombre evoca al dios griego de los sueños, Morfeo. Su uso va disminuyendo a medida que aparecen nuevos analgésicos sintéticos menos adictivos.

Ajmalicina es uno de los alcaloides que se usa en medicina, es antihipertensivo, se utiliza en el tratamiento de la presión sanguínea elevada.

La *cocaína* se obtiene de la hoja de coca, planta que crece en zonas montañosas de Sudamérica y Java, entre los 600 y 1000 m; el género *Erythroxylon* comprende 369 especies, de las cuales pocas producen dicho alcaloide.

El contenido de alcaloides en la planta está entre 0,1 y 0,8 %, el componente principal es la cocaína. Es un estimulante del sistema nervioso central, un supresor del apetito, y un anestésico tópico.

Su posesión, cultivo, y distribución son ilegales para fines no médicos ni gubernamentales en prácticamente todas las partes del mundo.

La *cafeína* es un sólido cristalino, blanco, de sabor amargo, levemente estimulante. Recibe también otros nombres como *teína*, *mateína* y *guaranina***.** La cafeína se encuentra en cantidades variables en hojas, frutos y semillas de algunas especies donde actúa como un pesticida natural para insectos fitófagos. Es consumida por los humanos principalmente en infusiones extraídas del fruto de la planta del café, de las hojas del arbusto del té y de las hojas de yerba mate, así como también en varias bebidas como las bebidas cola y las energizantes. En los humanos es un estimulante del sistema nervioso central, que produce un efecto temporal de restauración del nivel de alerta y eliminación de la somnolencia. En el té se presenta acompañada de menor cantidad de otro alcaloide de xantina, la *teofilina*.

Según el *criterio biogenético*, atendiendo al tipo de molécula a partir de la que se forman podemos encontrar, por ejemplo, alcaloides derivados de aminoácidos (son los "alcaloides verdaderos"):

Alcaloides de fenilalanina (los *isoquinolínicos*)

Alcaloides del triptofano (los *indólicos*);

o bien, alcaloides derivados de otras moléculas ("seudoalcaloides"), como por ejemplo *Alcaloides del ácido antranílico* (los *quinolínicos*).

Según el ***criterio taxonómico***, se definen por ejemplo las familias de:

Alcaloides de rutáceas

Alcaloides de papaveráceas

Alcaloides de solanáceas

etc.

Si bien no todas las plantas son productoras de alcaloides, una elevada proporción de las plantas superiores (alrededor del 25% de las especies) los biosintetizan. Se ha observado que, en general, diferentes especies que producen alcaloides, si pertenecen a un mismo género producen las mismas clases de alcaloides. Cuanto más *filogenéticamente* cercanas sean las especies, tanto más similares son las estructuras de los alcaloides que esas plantas biosintetizan. Estas relaciones entre contenido de alcaloides y taxonomía originaron la *quimiotaxonomía*, que es la disciplina que auxilia al taxónomo en la clasificación de las especies que resultan fronterizas, teniendo características asimilables a dos géneros; o también al reclasificar géneros. Por este motivo, se dice que los alcaloides son *marcadores quimiotaxonómicos.* Otros compuestos cuya presencia en las plantas ha sido investigada con esta finalidad, son las *cumarinas*.

En cuanto a su toxicidad, está generalmente relacionada con la propiedad que presentan los alcaloides, de desnaturalizar proteínas formando complejos moleculares con ellas. Sus actividades biológicas son importantes debido principalmente a su mimetismo hormonal y a su intervención en las reacciones

principales del metabolismo celular. Afectan principalmente el sistema nervioso central y las enzimas con las que entran en contacto. En el caso de los predadores fitófagos, inactivan principalmente las enzimas digestivas.

Flavonoides

Son metabolitos secundarios en general heterocíclicos, que contienen oxígeno como heteroátomo. Los flavonoides cumplen diversas funciones en el vegetal; las más importantes son: la *protección de los tejidos*, particularmente los jóvenes, frente a las agresiones de la luz ultravioleta (UV), y al estrés oxidativo; el transporte de hormona *auxina*, y *la atracción de los polinizadores y de los dispersores de semillas*, al conferir color a las flores y los frutos. Aparentemente, brindan defensa contra el herbivorismo.

La protección de la luz UV es una propiedad general, ya que todas las plantas terrestres biosintetizan flavonoides, y también algunas algas. Particularmente en primavera podemos observar en ciertas plantas brotes de color rojizo (por ejemplo en los rosales); en estos casos, los tejidos jóvenes manifiestan la presencia de flavonoides –entre otros compuestos– antes de que sea biosintetizada la clorofila.

La energía que irradia el Sol, es *radiación electromagnética*. Se propaga en forma de ondas, para las cuales la *longitud de onda* –que caracteriza a cada radiación– toma valores desde muy pequeños para la radiación gamma (menores que 10^{-10} cm, el tamaño del núcleo atómico) hasta los correspondientes a las ondas de radio (algunos miles de metros). Una pequeña fracción de este espectro electromagnético es la que percibimos como *luz visible* (de longitudes de onda entre 400 y 800 nm (nanometros) (1 nm = 10^{-9} m). En el espectro visible, la luz de 400 nm es violeta, y la de 800 es rojo oscuro. Entre estos valores se encuentran los correspondientes a los demás colores.

La *luz ultravioleta* (UV) (de longitudes de onda entre 150 y 400 nm, por lo que no es detectable por nuestra vista) se reconoce en tres categorías, según el

rango de longitud de onda que involucren (recordemos que a menor longitud de onda de la luz, mayor es su energía asociada): UV-A (de 320 a 400 nm) (relativamente de menor energía), UV-B (280 a 315 nm) y UV-C (menor que 280 nm). La luz UV-A provoca la formación de radicales libres. La UV-B es peligrosa para la vida y la salud humana, ya que puede provocar cáncer de piel, melanomas, cataratas y debilitamiento del sistema de inmunidad. Tanto UV-A como UV-B son producidas por los tubos fluorescentes de las "camas solares". La UV-C emitida por el Sol (con longitud de onda menor que 280 nm, "onda corta") (relativamente más energética), es mayormente absorbida por el ozono estratosférico. Es biocida y como tal, generada con lámparas especiales se usa para esterilizar equipos, así como gasas u otros materiales quirúrgicos eliminando hasta un 99,9 % de microorganismos. El efecto biocida de la luz UV es mayormente presentado por UV-B y UV-C. Asimismo la irradiación con UV-A y UV-B puede desnaturalizar proteínas. Con propósitos de comparación, mencionaremos que la fase luminosa de la fotosíntesis requiere de luz blanca (luz visible).

Las radiaciones UV-A y UV-B son absorbidas por las moléculas que contienen dobles enlaces conjugados en su estructura.

La porción de un esqueleto molecular, a la que se debe la absorción de luz UV y visible, se denomina *cromóforo.* Generalmente contiene dobles enlaces conjugados.

Varios tipos de flavonoides contienen *dos cromóforos*, uno que absorbe mayoritariamente UV-C y el otro, adecuado para absorber luz UV de longitudes de onda mayores que 280 nm, principalmente UV-B.

Los flavonoides comprenden una variedad de clases con estructuras características; en la Tabla 18 se incluyen ejemplos de los tipos más representativos de flavonoides, y se indican algunas bioactividades de los ejemplos presentados. Si bien las *chalconas* no son heterocíclicas, se incluyen

en esta familia porque por ciclación (catalizada por una *isomerasa*) originan las *flavanonas*.

Los flavonoides presentan en general grupos sustituyentes oxigenados como por ejemplo hidroxilo o metoxilo en sus anillos aromáticos **A** y **B** y frecuentemente HO en la posición 3 (en el anillo **C**) (estructura de la flavona, en la Tabla 18). Por lo cual los flavonoides se incluyen en el grupo de los *polifenoles*. Los grupos hidroxilo pueden estar glicosilados con grupos glucosilo (Glc), galactosilo o aun con disacáridos. En estos glicósidos, la porción central (polifenol) es la *aglicona*, y los residuos de azúcares constituyen las *gliconas*.

Flavonoides	Ejemplos	Estructuras
Flavonas	Flavona	5' 6' 4' B 8 O 2 3' 7 2' A C 6 3 5 4 O
Flavonoles	Quercetina: Antihistamínico; es usada para prevenir y tratar cáncer y enfermedades cerebrovasculares (presente en cebollas rojas, brócoli, manzanas)	OH HO O OH OH OH O
Flavanonas	Hesperetina Compuesto de sabor amargo (en albedo de naranjas)	OCH_3 HO O OH OH OH O
Isoflavonas	Genisteína (en soja, garbanzos y otras legumbres)	HO O OH O OH
Chalconas	o-hidroxichalcona	OH O

Antocianinas	Cianina (colorante de la rosa roja)	
Antocianidinas	Cianidina: Forma sales con aniones de ácidos orgánicos (en flores y frutos coloreados)	
Proantocianidinas	(+)-Catequina Estructura presente en taninos condensados	

Tabla 18. Principales clases de flavonoides

La presencia de residuos de azúcar glicosilando los flavonoides, les aseguran una adecuada solubilidad en el citoplasma vegetal donde se forman, así como en las vacuolas, en las que se acumulan; la *aglicona* flavonoide es, en general, muy poco soluble en agua.

Las chalconas atraen polinizadores debido a que absorben determinadas longitudes de onda de luz visible y UV, desarrollando colores que atraen mariposas y abejas.

Las flavonas confieren color amarillo a los pétalos de flores y frutos de numerosas especies.

Los flavonoles suelen ser incoloros o amarillos y se encuentran en las hojas y en muchas flores. Entre ellos, el *kaempferol* está presente en las inflorescencias y las protege de la luz ultravioleta.

Las antocianinas son los colorantes solubles en agua a que se debe la mayoría de las coloraciones rojas, azules y violetas de las flores u hojas. Se encuentran en las vacuolas celulares.

Las flavanonas forman en general otros flavonoides; y se hallan en importantes concentraciones en los frutos cítricos. La *naringenina* confiere sabor amargo al jugo de pomelo, y también está presente en los jugos de naranja y limón. Las

raíces de arvejas (*Pisum sativum*) exudan *eriodictiol*, que induce la nodulación de bacterias del suelo (especies *Rhizobium*, por ejemplo *R. leguminosarum*).

Todos los compuestos polifenólicos son buenos *atrapantes de radicales ·OH*, por lo cual se denominan *antioxidantes*.

Los radicales HO· se forman como consecuencia de reacciones oxidativas en las células, y si bien tienen una vida media muy corta porque son enormemente reactivos, por serlo suelen atacar moléculas biológicamente relevantes y producir daños celulares de moderados a serios (por ejemplo al atacar moléculas de lípidos, o aun de ADN). En nuestros organismos se forman radicales HO· masivamente en condiciones de estrés oxidativo, por ejemplo al realizar actividades físicas intensas, deportes altamente competitivos; y también al fumar, debido a los compuestos inhalados o ingeridos con la saliva. Los daños que se producen más frecuentemente son: el envejecimiento prematuro del organismo, y variaciones en el ADN que pueden conducir a mutaciones o a formación de tumores, según la susceptibilidad del individuo.

Cuando un polifenol (por ejemplo un flavonoide) "atrapa" un radical HO·, actúa como un *antioxidante* y pierde un H· (con el cual se forma H_2O) dando lugar a otro radical, que es más estable que el HO· porque tiene una estructura conjugada como la del polifenol, entonces el nuevo radical deslocaliza su electrón impar. En el ejemplo se incluyen solamente las principales estructuras contribuyentes (Glc = glucosilo):

Atrapado de un radical HO· por un flavonoide:

Radical estable (y menos reactivo que el ·OH)
(Se recomienda ver con zoom de al menos 130%)

En la página siguiente representamos el ataque de un radical HO· a un lípido:

Porción de un grupo linolenoílo en un triglicérido

Radical relativamente estable (deslocalización homolítica del electrón desapareado, en ambos enlaces dobles)

El nuevo radical formado en este último ejemplo podrá, por ejemplo, atacar en forma homolítica a otra cadena insaturada de su misma molécula o de otra cercana, uniéndose covalentemente a la misma y produciendo alteraciones estructurales de importancia.

Las bioactividades de las flavonas, flavanonas y flavonoles son variadas. Entre otras, hay antivirales, fungicidas, bactericidas, antitumorales… También disminuyen el riesgo de padecer enfermedades cardíacas. Los flavonoides se encuentran en todas las verduras, y en cantidades relativamente importantes por ejemplo en el brócoli, la soja, el té verde y negro, el vino y el albedo de los frutos cítricos, en el pomelo especialmente; en particular cuando el fruto verde comienza su maduración.

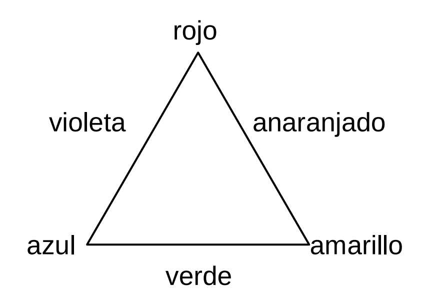
Entre los isoflavonoides (en las leguminosas, intervienen en la defensa contra el herbivorismo y en la fijación de nitrógeno), son importantes algunas *isoflavonas* (como por ejemplo la *genisteína*) porque emulan ("simulan") moléculas de hormonas sexuales, principalmente en la mujer, y también en el varón. La genisteína de esa manera regula la concentración de estrógenos, y tiene efecto preventivo para, entre otras enfermedades, el cáncer de mama y de útero; se ha demostrado además, que inhibe la proliferación de células del cáncer de colon.

La genisteína se encuentra en el poroto de soja, y además en otras legumbres, como los garbanzos, porotos, etc.

Las *antocianinas* son los colorantes naturales de numerosas flores y frutos, un ejemplo es la *cianina,* presente en la rosa roja, y en la piel de las cerezas:

Colorante rojo

Los colorantes presentan un esqueleto altamente conjugado, es decir un *cromóforo* relativamente extenso. Cuando la función fenol en el C4' se ioniza, se redistribuyen los electrones por resonancia, generándose un cromóforo quinónico. Las estructuras contribuyentes con porción quinónica, como la marcada en azul, están asociadas a una intensa absorción de luz visible, en este ejemplo en la región correspondiente al verde. En consecuencia, el compuesto se ve del color complementario al absorbido: en este caso de color rojo. En el triángulo de los colores complementarios, los mismos se presentan opuestos, como el rojo y el verde.



La delfinidina, con un HO más que la cianina (en el C5') colorea las flores de los pensamientos violetas y la piel de las uvas negras.

Todas son cationes oxonio: las *antocianidinas* son polifenoles, y las *antocianinas* son los *glicósidos de las antocianidinas*.

Las *proantocianidinas* tienen dos carbonos quirales (C2 y C3), no poseen grupo carbonilo; en general están hidroxiladas en los tres anillos (en el C3 del **C**).

(+)-catequina

Las proantocianidinas se unen entre sí formando oligómeros (recordemos: “oligo”: pocas unidades). Estos oligómeros forman parte de una importante clase de taninos.

Taninos

Los taninos[5] son importantes metabolitos vegetales. Son *glicósidos de polifenoles*, solubles en solventes polares (por ejemplo, agua) y tienen la propiedad de asociarse a proteínas, formando agregados moleculares insolubles en agua. Esta propiedad se aplica al realizar el curtido de pieles, para transformarlas en cueros.

Existen dos clases de taninos: los *taninos hidrolizables* y los *taninos condensados.*

Los taninos hidrolizables son derivados de los ácidos *gálico* (se trata de *galotaninos*) y *elágico* (*hexahidroxidifénico*) (en este caso son *elagitaninos*):

Ácido gálico

Ácido elágico

Galotanino

Los taninos condensados están principalmente formados por estructuras de proantocianidinas, formando cadenas de pocas unidades conocidas como "*procianidinas oligoméricas*".

Procianidina oligomérica (fragmento de estructura)

Los taninos hidrolizables defienden al vegetal contra insectos masticadores o animales fitófagos, mientras que los condensados aparentemente actúan contra la acción microbiana. Los taninos hidrolizables tienen limitada distribución en la Naturaleza. Los galotaninos y elagitaninos abundan en hojas, frutos y callos, y a veces en la corteza y la madera de dicotiledóneas como roble, castaño y otras especies; pero no han sido detectados en monocotiledóneas.

Los galotaninos tienen un corazón de poliol (normalmente glucosa) con unidades de ácido gálico esterificadas. Pueden tener grupos *galoílo* adicionales, comúnmente unidos al C3 de una unidad de ácido gálico. La unión de las dos unidades de ácido gálico, mediante la función éster, se llama *enlace dépsido.*

Los elagitaninos se encuentran principalmente en roble, eucalipto y castaño.

Los taninos condensados están ampliamente distribuidos en los vegetales, particularmente en las coníferas. Todos presentan el esqueleto de las proantocianidinas unido de maneras muy variadas a otros similares, principalmente de acuerdo a la distribución de grupos HO en el anillo **A** (repasar la designación de los anillos en las estructuras de flavonoides) y a la configuración de los carbonos asimétricos C2, C3 y C4 en el anillo **C**.

Complejamiento tanino – proteína

Hace mucho tiempo se conoce la importancia de la interacción tanino-proteínas en la manufactura de cueros, tanto como en las interacciones plantas-animales. Las interacciones tanino-proteína más comunes resultan en la formación inicial de complejos moleculares solubles en agua, que luego se transforman en complejos insolubles, de estructura más complicada. Los dos tipos de complejos están estabilizados por interacciones no covalentes (principalmente enlaces de hidrógeno) entre el tanino y la proteína.

La idea de que los taninos protegen las plantas del herbivorismo por complejamiento con enzimas digestivas, reduciendo en consecuencia la digestibilidad de las plantas que contienen taninos, estimuló gran cantidad de investigaciones de las interacciones proteína-tanino.

Curtido de pieles

El curtido o curtición es la estabilización de las proteínas de una piel mediante la interacción con un agente adecuado. Los taninos, dado que son polifenoles, tienen gran capacidad para establecer enlaces de H con las proteínas de una piel: El resultado de esa interacción es un cuero. El curtido es la etapa central del proceso de manufactura de cueros.

Si bien el curtido vegetal (con soluciones de taninos) produce cueros de calidad, actualmente y debido a que la principal fuente vegetal de los taninos

(el quebracho colorado) ha sido sobreexplotada, el curtido se realiza en gran medida utilizando soluciones de sales de cromo (Cr^{+3}).

Los componentes proteicos de una piel son mayoritariamente gelatina y colágeno. Al tratar una piel con un extracto vegetal que contiene taninos, se forman productos insolubles, resistentes a la acción microbiana.

Una piel es un entramado de tejido conectivo y proteínas, y presenta abundante porosidad. Los poros contienen el folículo piloso y las glándulas sebáceas y sudoríparas. Previamente al curtido, se debe eliminar el pelo, disolviéndolo o eliminándolo sólido. En esta etapa también se elimina la epidermis, y a continuación se elimina mecánicamente la grasa subcutánea. El material resultante tiene que ser estabilizado mediante el curtido.

Las proteínas de la superficie interna del poro están coordinadas por moléculas de agua. Al secarse, la eliminación del agua contrae los poros y la piel se vuelve dura y quebradiza. El curtido con taninos produce que éstos ocupen los poros desplazando al agua, entonces la piel conserva su flexibilidad al secarse, constituyendo un *cuero*.

Inhibición del herbivorismo

Los taninos son especialmente afines por proteínas ricas en prolina, como el colágeno, las prolaminas (proteínas solubles en alcohol, presentes en granos de cereales como sorgo y cebada) y las proteínas salivares.

Un alto contenido fenólico en los tejidos vegetales puede desalentar el herbivorismo, quizás debido a que los taninos complejan y desnaturalizan las proteínas y enzimas salivares. Los mecanismos de protección no están completamente aclarados, pero probablemente incluyen la reducida asimilación de tejidos vegetales ingeridos; principalmente por la baja disponibilidad de proteínas, en el tejido que tiene alto contenido de taninos.

No sólo actúan los taninos como disuasores de herbívoros, sino también como *agentes alelopáticos* (mensajeros químicos para interacciones entre vegetales). Proantocianidinas como la catequina, inhiben la germinación de semillas.
Entre otras aplicaciones tecnológicas, los taninos condensados se usan para fabricar adhesivos para maderas, y para unir hilos de nylon a goma, en la fabricación de neumáticos.

Lignina

La lignina[5] (latín: *lignum* = madera) es una sustancia polimérica fenólica que se encuentra en los tejidos leñosos de los vegetales y que mantiene unidas las fibras de celulosa que los componen. Da rigidez a la pared celular, y le confiere resistencia al ataque de los microorganismos. Constituye alrededor del 25% de la madera. Es el segundo polímero más abundante (después de la celulosa) en el planeta, y es un ingrediente clave en la producción de pulpa y papel.

Constitución molecular

No se puede describir estructuralmente la lignina en detalle, porque se trata del polímero natural de estructura más compleja.
La lignina se forma a partir de la deshidratación de carbohidratos, formando una estructura que no es de polisacárido, rica en anillos aromáticos. Las moléculas de lignina son complejas estructuras tridimensionales, con pesos moleculares de alrededor de 10.000 Da, que tienen muchas variantes poliméricas. Las unidades que forman el polímero tienen un anillo aromático unido a una cadena de 3 carbonos, con funciones oxigenadas como los grupos carboxilo, hidroxilo, éter, éster, etc.

Algunos *alcoholes fenólicos,* como por ejemplo el *coniferílico,* el *p-cumarílico* y *sinapílico*, constituyen los bloques para la formación de las *ligninas,* polimerizándose al azar.

Alcohol coniferílico		Alcohol-*p*-cumarílico

Investigación de la estructura

Durante el siglo XX se realizaron miles de trabajos de investigación sobre su estructura y reacciones. Por los 1950 Karl Freudenberg mostró que al agregar una *fenoloxidasa* de musgos, y peróxido de hidrógeno a soluciones acuosas de

Alcohol coniferílico

Fenoloxidasa
O_2

Polimerización

LIGNINA

alcohol coniferílico, se obtiene un polímero que, en cuanto a propiedades, reacciones, composición y forma de degradación, es muy parecido a la lignina. Trabajo posterior mostró que la unión de una molécula de alcohol coniferílico y otra de un producto de oxidación del mismo, con estructura quinónica, forma diversos dímeros que se polimerizan originando la lignina.

Propiedades

La lignina es insoluble en ácidos, pero soluble en álcalis fuertes como el hidróxido de sodio. No se absorbe en el intestino delgado, ya que constituye

parte de la fibra insoluble; tampoco es atacada por los microorganismos existentes en el colon, ya que es resistente a la degradación bacteriana. Puede unirse a los ácidos biliares y a otros compuestos, como el colesterol, retrasando o disminuyendo su absorción intestinal.

Sustancias húmicas[6]

Se encuentran en todos los suelos, aguas y sedimentos de la ecosfera. Están formadas a partir de la descomposición de tejidos vegetales y animales. Su tamaño, peso molecular promedio y estructura varían con el origen y la edad del material. Se clasifican en:

Ácidos fúlvicos: Son materiales orgánicos solubles en agua a todos los valores de pH.

Ácidos húmicos: materiales insolubles a $pH < 2$, pero solubles en agua para valores más altos de pH.

Humina: fracción de material orgánico natural, insoluble en agua a todos los valores de pH.

Los ácidos húmicos se forman por polimerización de los ácidos fúlvicos, y estos últimos se forman a partir de la descomposición de la lignina. Los ácidos húmicos son unos de los principales componentes de las sustancias húmicas, las cuales son los constituyentes principales del humus, materia orgánica del suelo. Contribuyen a la calidad físico-química del mismo y también son precursores de combustibles fósiles.

El contenido húmico de los suelos varía entre 0 y carca de 10 %. En las aguas superficiales, el contenido húmico (expresado como carbono orgánico disuelto, COD) varía entre 0,1 ppm (partes por millón, mg/L) y 50 ppm en las aguas oscuras.

Estructura y composición

El término “sustancias húmicas” se utiliza en un sentido general para distinguirlo los materiales extraídos que son llamados ácidos húmicos y fúlvicos, los cuales se definen basándose en sus solubilidades a diferentes valores de pH. Es importante destacar que no existen límites definidos entre los ácidos húmicos, los ácidos fúlvicos y las huminas.

Las sustancias húmicas tienen un amplio rango de pesos moleculares y tamaño, desde algunos cientos hasta varios cientos de miles de Daltons.

En general, los *ácidos húmicos* tienen mayor peso molecular que los ácidos fúlvicos, y contienen más H, C, N y S y menos O que los ácidos fúlvicos; su composición varía según el origen y el método de extracción.

Las *huminas* son similares a los ácidos húmicos excepto que están fuertemente unidas a metales y arcillas, haciéndose insolubles en agua.

Los materiales húmicos tienen un esqueleto de unidades alquil-aromáticas entrecruzadas, unidas principalmente por átomos de O y de N con los grupos funcionales más abundantes: carboxilo, fenol, alcohol, cetona y quinonas.

Los *ácidos fúlvicos* tienen estructuras más alifáticas y menos aromáticas que las de ácidos húmicos; y son más ricos en COOH, fenoles y grupos cetónicos. Los ácidos húmicos, que son más aromáticos, se insolubilizan cuando los carboxilatos son protonados a valores bajos de pH. La presencia de estas estructuras (aniónica y carboxílica) permite que los materiales húmicos funcionen como emulsionantes, son capaces de unirse a materiales hidrofílicos e hidrofóbicos. En general se presentan en estado coloidal en las aguas superficiales.

Las sustancias húmicas coloidales son macromoléculas entrecruzadas tridimensionalmente con largas cadenas helicoidales, con cargas (negativas) distribuidas sobre la partícula.

La presencia de ácidos húmicos y fúlvicos en las aguas superficiales o subterráneas tiene importante influencia en el transporte de metales, y también de contaminantes orgánicos, en el medio ambiente. Los ácidos húmicos y

fúlvicos, al tener importantes cromóforos aromáticos, absorben luz solar UV-B y UV-C, por lo cual pueden retardar la fotodegradación de pesticidas y de otros tóxicos orgánicos.

Las sustancias húmicas son una parte importante de la materia oscura del humus. Consisten en mezclas de diferentes compuestos de bajo peso molecular, que se forman a partir de la transformación biológica de células muertas y que se asocian entre ellas, formando grandes estructuras que se estabilizan mediante interacciones hidrofóbicas débiles a pH 7 o mayores, y también mediante enlaces de hidrógeno a valores de pH bajos. Pueden separarse en sus componentes mediante un fraccionamiento químico.

En su estructura, los ácidos húmicos presentan numerosos anillos quinónicos y aromáticos, algunos de ellos son heterocíclicos. También contienen cadenas derivadas de hidratos de carbono (por ejemplo, en la estructura mostrada a continuación, ácido glucurónico en forma de un éster), y abundantes funciones oxigenadas y nitrogenadas:

Figura 62. Fragmento de estructura molecular típica de ácidos húmicos

Por otra parte, las *huminas* están formadas por moléculas de un peso molecular considerable, y se forman por entrelazamiento de los ácidos

húmicos. Al ser aisladas muestran la apariencia de una arcilla plástica. Los ácidos húmicos, así como las huminas, poseen una alta capacidad de intercambio de cationes, que es importante para la nutrición vegetal. Esta capacidad está originada por un lado en el carácter aniónico de las estructuras de ácidos húmicos al pH del suelo, y además en la presencia de arcillas en la estructura de las huminas.

BIBLIOGRAFÍA

1. VV.AA. (2004). *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Ed - Section 9: Molecular Structure and Spectroscopy*. Boca Raton: CRC Press.
2. Noller, C. (1964). *Química Orgánica*. México DC: Interamericana.
3. Peterson, H.R. (2011) *Introducción a la Nomenclatura de las Sustancias Químicas – 2da Ed*. Barcelona: Reverté
4. VV.AA (2012). *Guía de Trabajos Prácticos de Química Orgánica*. La Plata: CEAF-UNLP.
5. Hemingway, R.W.; Karchesy, J.J.; Branham, S.J. (Eds.) (1989). *Chemistry and Significance of Condensed Tannins*. New York: Plenum.
6. Gaffney, J.S.; Marley, N.A.; Clark, S.B. (Eds.) (1996). *Humic and Fulvic Acids - Isolation, Structure and Environmental Role*. Washington DC: American Chemical Society.

Créditos de las Imágenes:

Imagen 1: Bensaccount. (2007, noviembre). “Friedrich Wöhler observes the synthesis of urea”. *Wikipedia.* [en línea]. De dominio público. Consultado en junio de 2013 en <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Biochemistry.gif>

Imagen 61: Wheeler, R. (2007, febrero). “Animation of the structure of a section of DNA. The bases lie horizontally between the two spiraling strands”. *Wikipedia.* [en línea]. De dominio público. Consultado en junio de 2013 en <http://en.wikipedia.org/wiki/File:DNA_orbit_animated.gif>

Imagen 62: Yikrazuul. (2009, junio).” An examplified structure of humic acid”. *Wikimedia Commons.* [en línea]. De dominio público. Consultado en junio de 2013 en <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Humic_acid.svg>

LOS AUTORES

Juan Carlos Autino es Doctor en Química de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Es investigador de la UNLP y Profesor Titular del Curso de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales. Se desempeña como docente desde 1970, y en el Curso de Química Orgánica desde 1982.

Gustavo Romanelli es Doctor en Química de la UNLP. Es Investigador Independiente del CONICET y Profesor Adjunto del Curso de Química Orgánica, desempeñándose como docente en la UNLP desde 1986.

Diego Manuel Ruiz es Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Es investigador de la UNLP; desde 2001 se desempeña como Jefe de Trabajos Prácticos en el Curso de Química Orgánica de la FCAyF, y como docente en el nivel medio, desde 1994. Es el autor del libro “Ciencia en el Aire” (Siglo XXI Eds, 2012).